

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL
(FOR EVALUATION OF THE ACT DOCTORAL THESIS)

Año académico (academic year): 2017/18

DOCTORANDO (candidate PHD): CAMACHO PEÑALVER, RUTH

DN .I ./PASAPORTE (Id.Passport): ****2325P

PROGRAMA DE DOCTORADO (Academic Committee of the Programme): D446-QUÍMICA

DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA (Department): QUÍMICA ANALÍTICA, QUÍMICA FÍSICA E INGENIERÍA QUÍMICA

TITULACIÓN DE DOCTOR EN (Phd title): DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ


En el día de hoy 20/07/18, reunido el tribunal de evaluación, constituido por los miembros que suscriben el presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral **con Mención Internacional** (In today assessment met the court, consisting of the members who signed this Act, the candidate defended his doctoral thesis with mention as International Doctorate), elaborada bajo la dirección de (prepared under the direction of) JOSÉ TOMÁS CUENCA AGREDA // JESÚS CANO SIERRA.

Sobre el siguiente tema (Title of the doctoral thesis): REACCIONES CATALÍTICAS DE HIDROAMINACIÓN CON COMPLEJOS ANSA-MONOCIPLOPENTADIENILO DE METALES DEL GRUPO 4

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente) (After the defense and defense of the thesis, the court agreed to grant the GLOBAL RATING (fail, pass, good and excellent): **SOBRESALIENTE**

Alcalá de Henares, a 20 de julio de 2018


Fdo. (Signed): Fernando Simón


Fdo. (Signed): Fernando Hernández


Fdo. (Signed): Silvia Moreno

FIRMA DEL ALUMNO (candidate's signature),

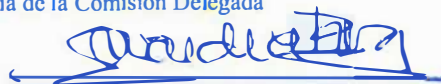


Fdo. (Signed): Ruth Camacho

Con fecha 26 de septiembre de 2018 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- ☒ Conceder la Mención de "Cum Laude"
☐ No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada



¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad. (The grade may be "fail" "pass" "good" or "excellent". The panel may confer the distinction of "cum laude" if the overall grade is "Excellent" and has been awarded unanimously as such after secret voting.)

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 26 de septiembre, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por CAMACHO PEÑALVER, RUTH, el día 20 de julio de 2018, titulada REACCIONES CATALÍTICAS DE HIDROAMINACIÓN CON COMPLEJOS ANSA-MONOCIPLOPENTADIENILO DE METALES DEL GRUPO 4, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"



Alcalá de Henares, 4 de octubre de 2018
EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA


F. Javier de la Mata de la Mata

Copia por e-mail a:

Doctorando: CAMACHO PEÑALVER, RUTH

Secretario del Tribunal: FERNANDO CARRILLO HERMOSILLA.

Directores de Tesis: JOSÉ TOMÁS CUENCA AGREDA/JESÚS CANO SIERRA



Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO
Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

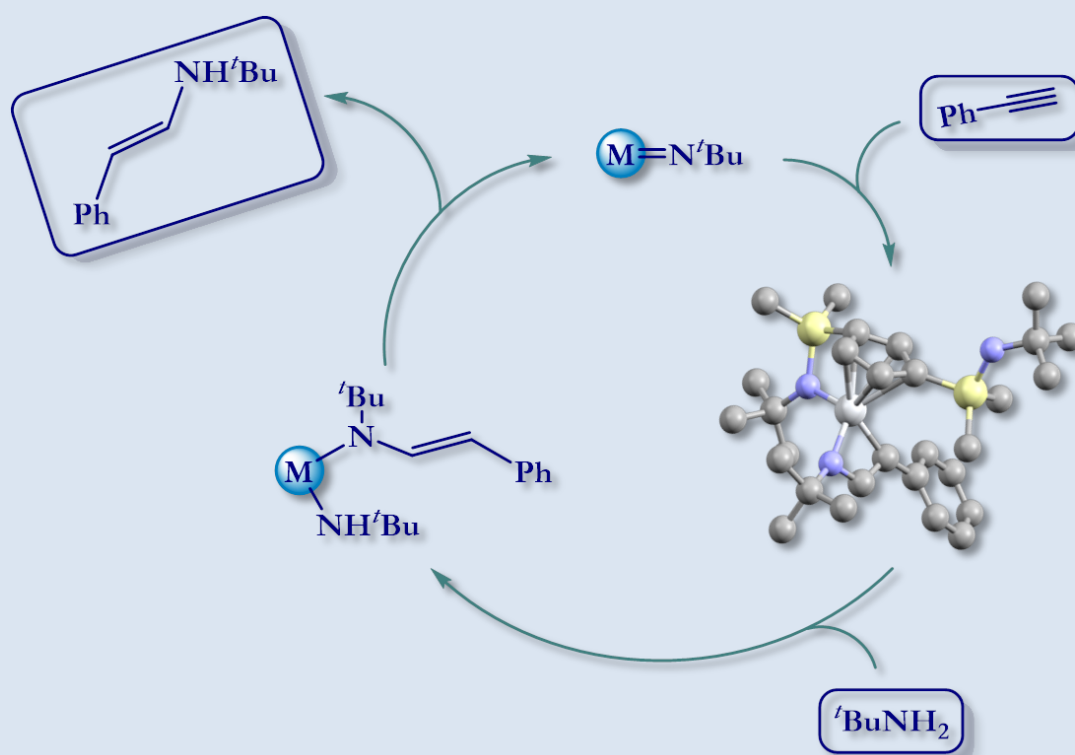
Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo
presentado la misma en formato: ☐ soporte electrónico ☐ impreso en papel, para el depósito de la
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: _____ se procede, con
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a _____ de _____ de 20____



Fdo. El Funcionario

Reacciones catalíticas de hidroaminación con complejos ansa-monociclopentadienilo de metales del grupo 4



Ruth Camacho Peñalver

2018

Doctorado en Química
Dpto. de Química Orgánica
y Química Inorgánica



Universidad
de Alcalá



Universidad
de Alcalá

*Departamento de Química Orgánica y Química
Inorgánica*

***Reacciones catalíticas de hidroaminación
con complejos ansa-monociclopentadienilo
de metales del grupo 4***

Ruth Camacho Peñalver

Tutor: Prof. Dr. Tomás Cuenca Ágreda

Directores: Prof. Dr. Tomás Cuenca Ágreda y

Dr. Jesús Cano Sierra

Alcalá de Henares, 2018

TOMÁS CUENCA ÁGREDA, Catedrático de Universidad del Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica de la Universidad de Alcalá.

Certifica:

Que la presente Memoria titulada **“Reacciones catalíticas de hidroaminación con complejos *ansa*-monociclopentadienilo de metales del grupo 4”**, ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica de la Universidad de Alcalá con mi inmediata dirección e informo favorablemente y autorizo su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Alcalá de Henares, 28 de Mayo de 2018.



Fdo.: _____

Tomás Cuenca



JESÚS CANO SIERRA, Profesor Titular del Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica de la Universidad de Alcalá.

Certifica:

Que la presente Memoria titulada **“Reacciones catalíticas de hidroaminación con complejos *ansa*-monociclopentadienilo de metales del grupo 4”**, ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica de la Universidad de Alcalá con mi inmediata dirección e informo favorablemente y autorizo su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Alcalá de Henares, 28 de Mayo de 2018.



Fdo.: JESUS CANO SIERRA





JESÚS ALBERTO ESCARPA MIGUEL, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Química.

INFORMA que la Tesis Doctoral titulada “**Reacciones catalíticas de hidroaminación con complejos *ansa*-monociclopentadienilo de metales del grupo 4**”, presentada por D/D^a Ruth Camacho Peñalver, bajo la dirección del / de la Dr/a. Tomás Cuenca Agreda y Jesús Cano Sierra, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 28 de Mayo de 2018.

Fdo.: 
ALBERTO ESCARPA

ÍNDICE

Página

INTRODUCCIÓN GENERAL.

| | |
|---|----|
| I. <u>Hidroaminación catalítica: introducción y fundamentos.</u> | 3 |
| II. <u>Mecanismos de la reacción de hidroaminación.</u> | 6 |
| II.1. Catalizadores de metales de los grupos 1-5. | 8 |
| II.1.A. Hidroaminación por cicloadición [2+2] de moléculas insaturadas sobre complejos metal imido. | 8 |
| II.1.B. Hidroaminación por inserción de moléculas insaturadas sobre complejos metal amido. | 9 |
| II.2. Catalizadores de metales de los últimos grupos de transición. | 11 |
| II.2.A. Mecanismo de activación de la amina o mecanismo de esfera interna. | 11 |
| II.2.B. Mecanismo de activación del enlace múltiple C-C o mecanismo de esfera externa. | 12 |
| a) Ataque nucleófilo a alquenos o alquinos coordinados. | 12 |
| b) Ataque nucleófilo a otros sistemas π -coordinados. | 13 |
| III. <u>Aplicaciones.</u> | 15 |
| III.1. Síntesis de aminas N-heterocíclicas. | 15 |
| III.1.A. Síntesis de quinolinas, isoquinolinas y derivados. | 15 |
| III.1.B. Síntesis de indoles. | 17 |
| III.1.C. Síntesis de pirrolidinas. | 19 |
| III.2. Síntesis de aminas no cíclicas. | 20 |
| III.2.A. Síntesis de β -iminoaminas α,β -insaturadas. | 20 |
| III.2.B. Síntesis de iminas α,β -insaturadas. | 21 |
| III.2.C. Síntesis de α -aminonitrilos. | 21 |
| IV. <u>Objetivos y distribución de la Tesis Doctoral.</u> | 22 |
| V. <u>Bibliografía.</u> | 27 |

CAPÍTULO 1.

PORTE I: REACTIVIDAD DE LOS COMPLEJOS METÁLICOS FRENTE A AMINAS. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS ACTIVOS EN REACCIONES DE HIDROAMINACIÓN.

| | |
|---|----|
| I.I.1. Antecedentes bibliográficos. | 38 |
| I.I.1.1. Estrategias sintéticas descritas para la formación de complejos de geometría forzada. | 39 |
| I.I.1.1.A. Desprotonación del ligando y metátesis. | 39 |
| a) Reactivo con enlace iónico. | 39 |
| b) Reactivo con enlace covalente. | 41 |
| I.I.1.1.B. Uso del derivado metálico como agente desprotonante. | 41 |
| a) Eliminación de alcano. | 42 |
| b) Eliminación de amina. | 42 |
| c) Eliminación de HCl asistida por amina. | 44 |
| I.I.1.1.C. Empleo del complejo organometálico como producto de partida. | 44 |
| I.I.1.2. Diversidad estructural en los sistemas catalíticos de geometría forzada (CGC). | 45 |
| I.I.2. <u>Síntesis del ligando precursor ciclopentadieno 1 y de los complejos disililamido ciclopentadienilo de titanio 2 y zirconio 3. Estudio de la reactividad de los complejos precatalíticos 2 y 3 frente a aminas.</u> | 47 |
| I.I.2.1. El precursor ciclopentadieno $C_5H_4[SiMe_2(NH^tBu)]_2$ 1 . | 48 |
| I.I.2.2. Complejos disililamido ciclopentadienilo de titanio y zirconio $[M\{\eta^5-C_5H_3-1,3-[SiMe_2(\eta^1-N^tBu)]_2\}(Me)]$ $M = Ti$ 2 y Zr 3 . | 49 |
| I.I.2.3. Estudio de la reactividad del complejo 2 con <i>tert</i> -butilamina y 2,6-dimetilanilina. | 52 |
| I.I.2.3.A. Estudio preliminar. | 52 |
| I.I.2.3.B. Síntesis de los complejos imido de titanio más estables. | 60 |
| I.I.2.4. Estudio de la reactividad del complejo 3 con <i>tert</i> -butilamina y 2,6-dimetilanilina. | 61 |
| I.I.2.4.A. Estudio preliminar. | 61 |
| I.I.2.4.B. Síntesis de los complejos amido de zirconio más estables. | 64 |
| I.I.2.5. Reacciones de transaminación. | 66 |

| | |
|---|-----|
| I.I.2.6. Caracterización estructural de los complejos imido de titanio 4-9 y amido de zirconio 11-17 . | 69 |
| I.I.2.6.A. Espectroscopía de RMN. | 69 |
| a) Complejos imido de titanio 4-9 . | 69 |
| b) Complejos amido de zirconio 11-17 . | 82 |
| I.I.2.6.B. Estudio estructural de difracción de rayos X del complejo 16 . | 95 |
| <u>PORTE II: REACTIVIDAD DEL COMPLEJO TERC-BUTILIMIDO DE TITANIO 6 FRENTE A MOLÉCULAS ORGÁNICAS INSATURADAS.</u> | 97 |
| I.II.1. <u>Antecedentes bibliográficos.</u> | 97 |
| I.II.1.1. Reacciones de activación de enlaces C-H, H-H y S-H. | 98 |
| I.II.1.2. Reacciones con alquenos y alenos. | 100 |
| I.II.1.3. Reacciones con alquinos, acetonitrilo, fosfaalquinos e isocianuros. | 101 |
| I.II.1.4. Reacciones con sustratos que contienen enlaces C=O o C=N. | 105 |
| I.II.2. <u>Estudio de la reactividad del complejo imido 6 frente a diversas moléculas orgánicas insaturadas.</u> | 108 |
| I.II.2.1. Estudio de la reactividad del complejo 6 con fenilacetileno. | 108 |
| I.II.2.2. Estudio de la reactividad del complejo 6 con difenilacetileno. | 112 |
| I.II.2.3. Estudio de la reactividad del complejo 6 con 2,6-dimetilfenilisocianuro. | 113 |
| I.II.3. <u>Caracterización estructural de los complejos de titanio 18-21.</u> | 117 |
| I.II.3.1. Espectroscopía de RMN. | 117 |
| I.II.3.1.A. Espectroscopía de RMN- ¹ H y - ¹³ C. | 117 |
| a) Señales del anillo ciclopentadienilo y sustituyentes. | 121 |
| b) Señales del entorno restante del centro de titanio. | 122 |
| I.II.3.1.B. Espectroscopía de RMN- ¹⁵ N y - ²⁹ Si. | 130 |
| I.II.3.2. Estudio estructural de difracción de rayos X de los complejos 18 , 20 y 21 . | 131 |
| <u>I.III. BIBLIOGRAFÍA.</u> | 140 |

CAPÍTULO 2.

PORTE I: HIDROAMINACIÓN INTERMOLECULAR DE ALQUINOS. ACTIVIDAD Y REGIOSELECTIVIDAD.

II.I.1. Antecedentes bibliográficos. Hidroaminación intermolecular de alquinos catalizada por los complejos de metales del grupo 4.

II.I.1.1. Aspectos generales. 150

II.I.1.2. Reactividad. 152

II.I.1.3. Regioselectividad. 155

II.I.2. Hidroaminación intermolecular de alquinos con aminas primarias catalizada por los complejos de geometría forzada de titanio y zirconio.

II.I.2.1. Estudio preliminar. Hidroaminación de un alquino interno y una amina aromática primaria catalizada por los complejos **3**, **6** y **22**. 160

II.I.2.2. Hidroaminación de 1-fenilpropino con aminas aromáticas y alifáticas catalizada por el complejo **6**. 163

II.I.2.3. Hidroaminación de alquinos internos y terminales con *p*-toluidina catalizada por el complejo **6**. 167

II.I.2.4. Caracterización de los productos de hidroaminación. 170

II.I.2.4.A. Espectroscopía de RMN. 174

PORTE II: ESTUDIOS CINÉTICOS Y MECANÍSTICOS PARA LA HIDROAMINACIÓN INTERMOLECULAR DE ALQUINOS.

II.II.1. Antecedentes bibliográficos. Mecanismos de reacción de hidroaminación intermolecular catalizada por los complejos de metales del grupo 4.

II.II.1.1. Hidroaminación intermolecular por cicloadición [2+2] de alquinos sobre complejos metal imido. 180

II.II.1.2. Hidroaminación intermolecular por inserción de alquinos sobre complejos metal amido. 185

II.II.2. Estudios cinéticos y mecanísticos.

II.II.2.1. Estudios cinéticos y mecanísticos en la adición de *p*-toluidina a 1-fenilpropino catalizada por el complejo **6**. 188

II.II.2.1.A. Estudios cinéticos. 188

II.II.2.1.B. Determinación de la especie activa. 191

| | |
|--|-----|
| II.II.2.1.C. Caracterización de los isómeros imina anti-Markovnikov Z- y E-40 por RMN. | 194 |
| II.II.2.2. Mecanismo propuesto para la adición de <i>p</i> -toluidina a 1-fenilpropino catalizada por el complejo 6. | 197 |
| <u>II.III. BIBLIOGRAFIA.</u> | 203 |
| <u>CAPÍTULO 3.</u> | |
| <u>PARTE I: HIDROAMINACIÓN INTRAMOLECULAR DE ALQUENOS. ACTIVIDAD Y QUIMIOSELECTIVIDAD.</u> | 211 |
| III.I.1. <u>Antecedentes bibliográficos. Hidroaminación intramolecular de aminoalquenos.</u> | 211 |
| III.I.1.1. Aspectos generales. | 211 |
| III.I.1.2. Reacción de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos catalizada por los complejos de metales lantánidos y actínidos. | 214 |
| III.I.1.2.A. Sistemas catalíticos de metales lantánidos. | 214 |
| III.I.1.2.B. Sistemas catalíticos de metales actínidos. | 217 |
| III.I.1.3. Reacción de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos catalizada por los complejos de metales de los grupos principales. | 217 |
| III.I.1.3.A. Sistemas catalíticos de metales del grupo 1. | 218 |
| III.I.1.3.B. Sistemas catalíticos de metales del grupo 2. | 218 |
| III.I.1.4. Reacción de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos catalizada por los complejos de metales del grupo 4. | 221 |
| III.I.1.4.A. Reacción de hidroaminación intramolecular asimétrica de aminoalquenos. | 223 |
| III.I.1.4.B. Hidroaminoalquilación (HAA) <i>vs.</i> hidroaminación (HA) intramolecular. | 225 |
| III.I.1.4.C. Isomerización del enlace doble. | 227 |
| III.I.2. <u>Hidroaminación intramolecular de aminoalquenos catalizada por complejos de geometría forzada de titanio y zirconio.</u> | 228 |
| III.I.2.1. Estudio preliminar. Reacción de hidroaminación intramolecular de 2,2-difenilpent-4-enamina. | 229 |
| III.I.2.2. Procesos de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos primarios terminales catalizados por el complejo 3. | 231 |

| | |
|--|-----|
| III.I.2.3. Reacción de hidroaminación intramolecular de un aminoalqueno secundario catalizada por los complejos 3 y 22 . | 234 |
| III.I.2.4. Caracterización de los productos de hidroaminación. | 235 |
| <u>PARTE II: ESTUDIOS CINÉTICOS Y MECANÍSTICOS PARA LA REACCIÓN DE HIDROAMINACIÓN INTRAMOLECULAR DE ALQUENOS.</u> | 236 |
| III.II.1. <u>Antecedentes bibliográficos. Mecanismos de reacción de hidroaminación intramolecular catalizada por los complejos de metales de los grupos 2 y 4.</u> | 236 |
| III.II.1.1. Hidroaminación intramolecular por cicloadición [2+2] de la fracción alqueno sobre el complejo metal imido. | 237 |
| III.II.1.2. Hidroaminación intramolecular por inserción de la fracción alqueno sobre el complejo metal amido. | 238 |
| III.II.2. <u>Estudios cinéticos y mecanísticos.</u> | 243 |
| III.II.2.1. Complejos de zirconio neutro 3 y catiónico 22 . | 244 |
| III.II.2.1.A. Mecanismo con el complejo de zirconio 3 . | 244 |
| a) Estudios cinéticos y mecanísticos en la ciclación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por el complejo 3 . | 244 |
| <i>Estudios cinéticos.</i> | 244 |
| <i>Estudios mecanísticos.</i> | 248 |
| b) Reacción de hidroaminación intramolecular de un aminoalqueno secundario catalizada por el complejo 3 . | 258 |
| c) Mecanismo propuesto para la ciclación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por el complejo 3 . | 259 |
| III.II.2.1.B. Mecanismo con el complejo de zirconio 22 . | 266 |
| a) Estudios cinéticos y mecanísticos en la ciclación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por el complejo 22 . | 266 |
| <i>Estudios cinéticos.</i> | 266 |
| <i>Estudios mecanísticos.</i> | 271 |
| b) Reacción de hidroaminación intramolecular de un aminoalqueno secundario catalizada por el complejo 22 . | 272 |
| c) Mecanismo propuesto para la ciclación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por el complejo 22 . | 273 |
| III.II.2.2. Complejos de magnesio neutros 47 y 48 y catiónico 49 . | 276 |
| III.II.2.2.A. Mecanismo con los complejos de magnesio neutros 47 y 48 . | 276 |

| | |
|--|-----|
| III.II.2.2.B. Mecanismo con el complejo de magnesio catiónico 49 . | 278 |
| a) Estudios cinéticos y mecanísticos en la ciclación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por el complejo 49 . | 278 |
| <i>Estudios cinéticos.</i> | 278 |
| <i>Estudios mecanísticos.</i> | 280 |
| b) Mecanismo propuesto para la ciclación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por el complejo 49 . | 282 |
| <u>III.III. BIBLIOGRAFIA.</u> | 285 |
| <u>CAPÍTULO 4. PARTE EXPERIMENTAL.</u> | |
| IV.1. <u>Condiciones generales de trabajo.</u> | 295 |
| IV.2. <u>Técnicas estructurales y de análisis.</u> | 295 |
| IV.2.1. Análisis elemental. | 295 |
| IV.2.2. Resonancia magnética nuclear. | 295 |
| IV.2.3. Difracción de rayos X. | 296 |
| IV.2.4. Cromatografía de gases (GC). | 301 |
| IV.2.5. Cromatografía en capa fina (TLC). | 301 |
| IV.2.6. Cromatografía en columna. | 301 |
| IV.2.7. Espectroscopía FTIR. | 301 |
| IV.3. <u>Productos de partida utilizados.</u> | 301 |
| IV.4. <u>Descripciones de la formación o detección de complejos.</u> | 304 |
| IV.4.1. Procedimiento general del estudio de la reactividad de los complejos 2 y 3 con <i>tert</i> -butilamina y 2,6-dimetilanilina (estudio preliminar). | 304 |
| IV.4.2. Detección de la mezcla de los complejos $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]\}(\text{N}^t\text{Bu})(\text{NH}_2^t\text{Bu})]$ 4 y $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})]_2\}(\text{N}^t\text{Bu})(\text{NH}_2^t\text{Bu})(\text{NH}^t\text{Bu})]$ 5 . | 304 |
| IV.4.3. Síntesis del complejo $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]\}(\text{N}^t\text{Bu})(\text{Py})]$ 6 . | 304 |
| IV.4.4. Detección del complejo $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})]_2\}(\text{N}^t\text{Bu})(\text{Py})(\text{NH}^t\text{Bu})]$ 7 . | 305 |
| IV.4.5. Detección del complejo $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]\}(\text{N}[2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3])(\text{NH}_2[2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3])]$ 8 . | 306 |

| | |
|--|-----|
| IV.4.6. Detección del complejo $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}'\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}'\text{Bu})]\}\{\text{N}[2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3]\}(\text{Py})]$ 9 . | 306 |
| IV.4.7. Detección del complejo $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}'\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}'\text{Bu})]\}\{\text{Me}\}(\text{NH}'\text{Bu})]$ 11 . | 306 |
| IV.4.8. Síntesis del complejo $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}'\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}'\text{Bu})]\}\{\text{NH}'\text{Bu}\}_2]$ 12 . | 307 |
| IV.4.9. Síntesis del complejo $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}'\text{Bu})]_2\}\{\text{NH}'\text{Bu}\}]$ 13 . | 307 |
| IV.4.10. Detección del complejo $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}'\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}'\text{Bu})]\}\{\text{Me}\}(\text{NH}[2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3])]$ 14 . | 308 |
| IV.4.11. Síntesis del complejo $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}'\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}'\text{Bu})]\}\{\text{NH}[2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3]\}_2]$ 15 . | 309 |
| IV.4.12. Síntesis del complejo $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}'\text{Bu})]_2\}\{\text{NH}[2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3]\}]$ 16 . | 310 |
| IV.4.13. Detección de la mezcla de los isómeros $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}'\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}'\text{Bu})]\}\{\text{NH}'\text{Bu}\}(\text{NH}[2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3])]$ 17a y 17b . | 310 |
| IV.4.14. Estudio de la reactividad del complejo $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}'\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}'\text{Bu})]\}\{\text{N}'\text{Bu}\}(\text{Py})]$ 6 con fenilacetileno. | 310 |
| IV.4.14.A. Síntesis del complejo $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}'\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}'\text{Bu})]\}\{\kappa^2\text{-N}(\text{'Bu})\text{CH}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)\}]$ 18 . | 310 |
| IV.4.14.B. Detección del complejo $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}'\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}'\text{Bu})]\}\{\kappa^2\text{-N}(\text{'Bu})\text{CH}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)\}]$ 19 . | 311 |
| IV.4.15. Estudio de la reactividad del complejo $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}'\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}'\text{Bu})]\}\{\text{N}'\text{Bu}\}(\text{Py})]$ 6 con difenilacetileno. | 311 |
| IV.4.16. Estudio de la reactividad del complejo $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}'\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}'\text{Bu})]\}\{\text{N}'\text{Bu}\}(\text{Py})]$ 6 con 2,6-dimetilfenilisocianuro. | 312 |
| IV.4.16.A. Síntesis del complejo $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}'\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}'\text{Bu})]\}\{\eta^2\text{-N}(\text{'Bu})\text{C}=\text{N}(2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3)\}\{\text{CN}(2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3)\}]$ 20 . | 312 |
| IV.4.16.B. Síntesis del complejo $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}'\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}'\text{Bu})]\}\{2\text{-}[\eta^1\text{-N}'\text{Bu}]\text{-3-}[\eta^1\text{-N}(2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3)]\text{-4,8-Me}_2\text{C}_8\text{H}_3\text{N}\}]$ ($\text{C}_8\text{H}_3\text{N}$ corresponde al esqueleto del indol) 21 . | 312 |
| IV.5. <u>Descripción de las pruebas de hidroaminación.</u> | 313 |

| | |
|--|-----|
| IV.5.1. Estudio preliminar para la reacción de hidroaminación intermolecular de 1-fenilpropino y <i>p</i> -toluidina. | 313 |
| IV.5.2. Estudio preliminar para la reacción de hidroaminación intramolecular de 2,2-difenilpent-4-enamina. | 313 |
| IV.5.3. Procedimiento general A para la reacción de hidroaminación intermolecular de alquinos. | 314 |
| IV.5.4. Procedimiento general B para la reacción de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos. | 314 |
| IV.5.5. Procedimiento general C para la reacción de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos y posterior formación de una <i>p</i> -toluensulfonamida. | 314 |
| IV.5.6. N-(2-Fenil-1-metiletil)-4-metilanilina 23a . | 315 |
| IV.5.7. N-(2-Fenil-1-metiletil)-2,4,6-trimetilanilina 24a . | 315 |
| IV.5.8. N-(2-Fenil-1-metiletil)-4-metoxianilina 25a . | 315 |
| IV.5.9. 2-Bromo-N-(2-fenil-1-metiletil)anilina 26a . | 316 |
| IV.5.10. 2-Bencilamino-1-fenilpropano 27a y 1-bencilamino-1-fenilpropano 27b . | 316 |
| IV.5.11. N-(2-Fenil-1-metiletil)-4-trifluorometilbencilamina 28a . | 317 |
| IV.5.12. 2-Ciclohexilamino-1-fenilpropano 29a . | 317 |
| IV.5.13. 1-Fenil-2-neopentilaminopropano 30a . | 317 |
| IV.5.14. N-(1-Fenilpropan-2-il)butano-1-amina 31a y N-(1-fenilpropan-1-il)butano-1-amina 31b . | 318 |
| IV.5.15. 2-Benzhidrilamino-1-fenilpropano 32a . | 318 |
| IV.5.16. 4-Metil-N-[2-(4-metoxifenil)etil]anilina 33a y 4-metil-N-[1-(4-metoxifenil)etil]anilina 33b . | 319 |
| IV.5.17. N-(1-Ciclohexiletil)-4-metilanilina 34b . | 319 |
| IV.5.18. N-(1-Ciclopropiletil)-4-metilanilina 35b . | 320 |
| IV.5.19. 4-Metil-N-(1-metilheptil)anilina 36b . | 320 |
| IV.5.20. 4-Metil-N-(3,3-dimetilbutil)anilina 37a y 4-metil-N-(1,2,2-trimetilpropil)anilina 37b . | 320 |
| IV.5.21. N-(1-Ciclopropil-2-feniletil)-4-metilanilina 38a . | 321 |
| IV.5.22. N-(1,2-Difeniletil)-4-metilanilina 39 . | 321 |
| IV.5.23. 4,4-Difenil-2-metil-pirrolidina 41 . | 321 |
| IV.5.24. N-(<i>p</i> -Toluensulfonil)-2,4,4-trimetil-pirrolidina 42 . | 322 |
| IV.5.25. 5,5-Difenil-2-metil-piperidina 44 . | 322 |

| | |
|--|-----|
| IV.6. <u>Descripción de las pruebas de cinética para la reacción de hidroaminación intermolecular.</u> | 323 |
| IV.6.1. Determinación de la rapidez de la reacción. | 323 |
| IV.6.1.A. Determinación del orden de reacción en la concentración del alquino. | 323 |
| IV.6.1.B. Determinación del orden de reacción en la concentración de la amina. | 323 |
| IV.6.2. Isómeros imina anti-Markovnikov <i>Z</i> - y <i>E</i> - 40 identificados en los estudios cinéticos de la adición de <i>p</i> -toluidina a 1-fenilpropino catalizada por 10% mol del complejo 6 . | 324 |
| IV.6.3. Reacción estequiométrica en proporción 1:1 del complejo 6 y <i>p</i> -toluidina. Identificación de la especie activa. | 324 |
| IV.7. <u>Descripción de las pruebas de cinética para la reacción de hidroaminación intramolecular.</u> | 325 |
| IV.7.1. Determinación de la rapidez de la reacción en los complejos de zirconio neutro 3 y catiónico 22 . | 325 |
| IV.7.1.A. Determinación del orden de reacción en la concentración del sustrato. | 325 |
| IV.7.1.B. Determinación del orden de reacción en la concentración del catalizador. | 325 |
| IV.7.2. Ecuación de Eyring-Polanyi: Determinación de los parámetros ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger . | 326 |
| IV.7.2.A. Complejos de zirconio neutro 3 y catiónico 22 . | 326 |
| IV.7.2.B. Complejo de magnesio catiónico 49 . | 327 |
| IV.7.3. Estudio de la inhibición del sustrato o del producto en la reacción de hidroaminación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por los complejos 3 y 22 . | 327 |
| IV.7.4. Estudios mecanísticos. Reacciones estequiométricas entre los complejos 3 , 22 y 49 y el sustrato 2,2-difenilpent-4-enamina. | 328 |
| IV.7.4.A. Complejo de zirconio neutro 3 . | 328 |
| IV.7.4.B. Complejo de zirconio catiónico 22 . | 329 |
| IV.7.4.C. Complejo de magnesio catiónico 49 . | 329 |
| IV.7.5. Reacción de hidroaminación intramolecular de 2,2-difenil-N-metilpent-4-en-1-amina catalizada por los complejos 3 y 22 . | 329 |

| | |
|--|-----|
| IV.7.5.A. Complejo de zirconio neutro 3 . | 329 |
| IV.7.5.B. Complejo de zirconio catiónico 22 . | 330 |
| IV.7.5.C. Productos pirrolidina 52 y 53 identificados en la reacción de hidroaminación intramolecular del aminoalqueno secundario. | 330 |
| IV.7.6. Efecto isotópico cinético primario (KIE) con el complejo de magnesio 49 . | 330 |
| IV.7.6.A. Cálculo del efecto KIE. | 330 |
| IV.7.6.B. Deuteración del sustrato aminoalqueno 2,2-difenilpent-4-enamina. | 331 |
| IV.8. <u>Bibliografía.</u> | 332 |

CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES. 335

CHAPTER 6. SUMMARY AND CONCLUSIONS.

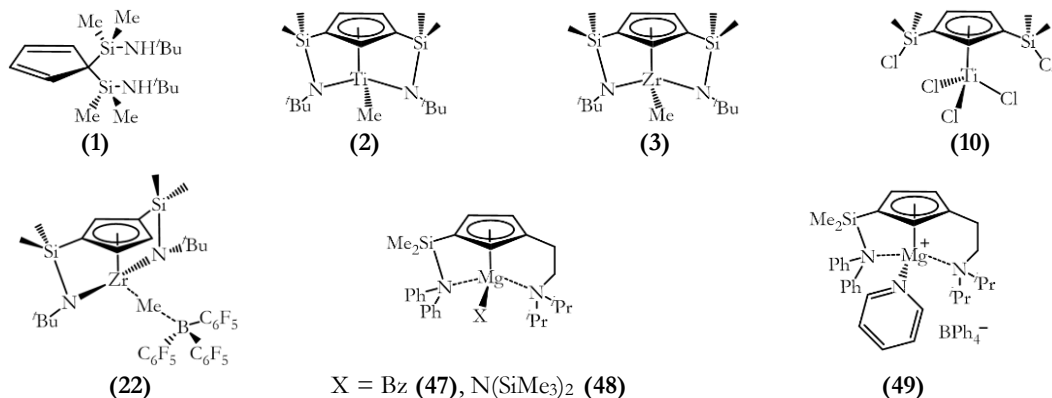
| | |
|---|-----|
| VI.1. <u>Introduction.</u> | 347 |
| VI.1.1. Catalytic hydroamination: introduction and fundamentals. | 347 |
| VI.1.2. Catalytic hydroamination: mechanisms. | 348 |
| VI.1.2.A. Hydroamination by [2+2]-cycloaddition of unsaturated molecules across metal imido complexes. | 348 |
| VI.1.2.B. Hydroamination by insertion of unsaturated molecules across metal amido complexes. | 350 |
| VI.1.3. Objectives. | 351 |
| VI.2. <u>Results and discussion.</u> | 352 |
| VI.2.1. Reactivity of double silyl- η^1 -amido-bridged methyl complexes with amines. Synthesis of catalytically active complexes in hydroamination reaction. | 352 |
| VI.2.1.A. Reactivity study of complex 2 with <i>tert</i> -butylamine and 2,6-dimethylaniline. | 352 |
| a) Preliminary study. | 352 |
| b) Synthesis of the most stable titanium imido complexes. | 354 |
| VI.2.1.B. Reactivity study of complex 3 with <i>tert</i> -butylamine and 2,6-dimethylaniline. | 354 |
| a) Preliminary study. | 354 |
| b) Synthesis of the most stable zirconium amido complexes. | 356 |

| | |
|--|-----|
| VI.2.1.C. Transamination reactions. | 356 |
| VI.2.1.D. Structural characterisation of titanium imido 4-9 and zirconium amido 11-17 complexes. | 357 |
| VI.2.2. Reactivity study of the imido complex 6 against various unsaturated organic molecules. | 358 |
| VI.2.2.A. Reactivity study of complex 6 with phenylacetylene. | 358 |
| VI.2.2.B. Reactivity study of complex 6 with diphenylacetylene. | 359 |
| VI.2.2.C. Reactivity study of complex 6 with 2,6-dimethylphenylisocyanide. | 360 |
| VI.2.3. Intermolecular hydroamination reaction of alkynes. | 361 |
| VI.2.3.A. Reactivity and regioselectivity. | 361 |
| VI.2.3.B. Intermolecular hydroamination mechanism for titanium complex 6 . | 366 |
| VI.2.4. Intramolecular hydroamination reaction of aminoalkenes. | 367 |
| VI.2.4.A. Activity and chemoselectivity. | 367 |
| VI.2.4.B. Intramolecular hydroamination mechanism. | 370 |
| a) Neutral and cationic zirconium complexes 3 and 22 . | 370 |
| b) Cationic magnesium complex 49 . | 373 |
| VI.3. <u>Conclusions.</u> | 375 |
| VI.4. <u>Bibliography.</u> | 379 |

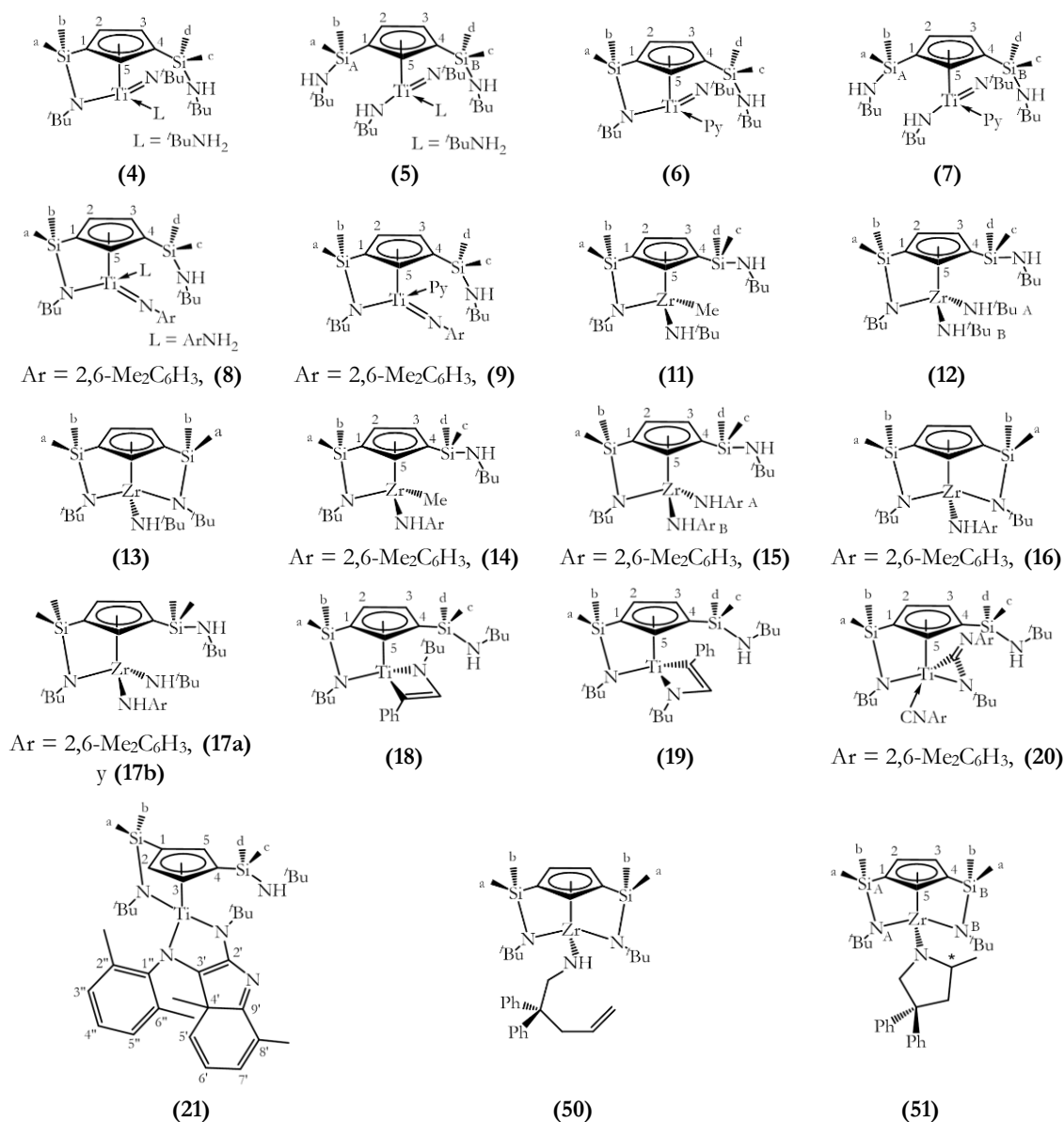
APÉNDICE: SELECCIÓN DE ESPECTROS. 387

ÍNDICE DE COMPUESTOS

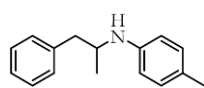
Precursor del ligando y complejos sintetizados por nuestro grupo de investigación y empleados en los estudios de reactividad y catalíticos de hidroaminación:



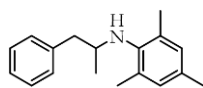
Complejos obtenidos en los estudios de reactividad y mecanísticos:



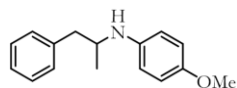
Productos de hidroaminación intermolecular obtenidos en los procesos catalíticos:



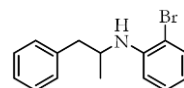
(23a)



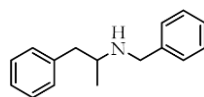
(24a)



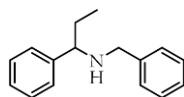
(25a)



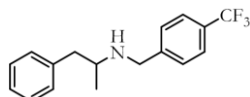
(26a)



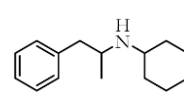
(27a)



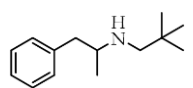
(27b)



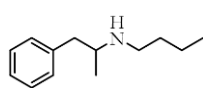
(28a)



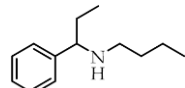
(29a)



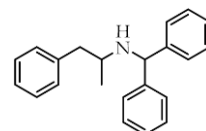
(30a)



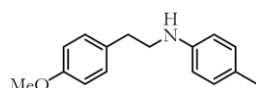
(31a)



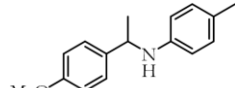
(31b)



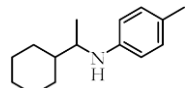
(32a)



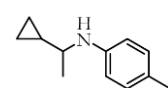
(33a)



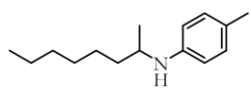
(33b)



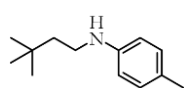
(34b)



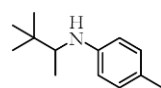
(35b)



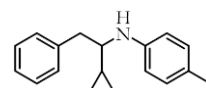
(36b)



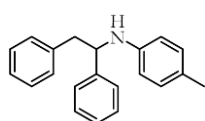
(37a)



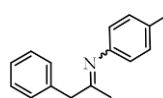
(37b)



(38a)

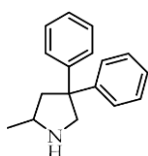


(39)

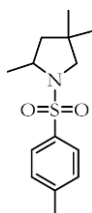


Z- y E-(40)

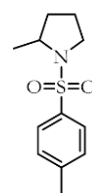
Productos de hidroaminación intramolecular obtenidos en los procesos catalíticos:



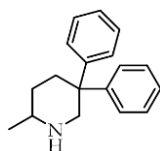
(41)



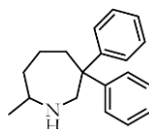
(42)



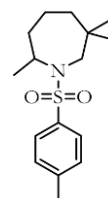
(43)



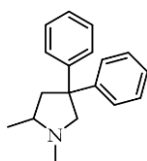
(44)



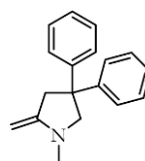
(45)



(46)



(52)



(53)

ABREVIATURAS

Para facilitar la lectura de esta Memoria, se incluye la siguiente ordenación alfabética de las abreviaturas utilizadas.

| | |
|---------------------------------|---|
| An | Metal actínido |
| APT | Attached Proton Test |
| Ar | Arilo |
| Binol-SiPh ₃ | 3,3'-Bis(trifenilsilil)-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftilo ([3,3'-(SiPh ₃) ₂ -2,2'-O-1,1'-(C ₁₀ H ₈)] ²⁻) |
| ⁿ Bu | <i>n</i> -Butilo (C ₄ H ₉ , (CH ₂) ₃ CH ₃) |
| ^t Bu | <i>Terc</i> -butilo (C ₄ H ₉ , CMe ₃) |
| Bz | Bencilo (C ₇ H ₇ , CH ₂ Ph) |
| Cat. | Catalizador |
| C _{cuat} | Carbono cuaternario |
| C ₆ D ₆ | Benceno deuterado |
| CDCl ₃ | Cloroformo deuterado |
| C ₅ D ₅ N | Piridina deuterada |
| Cg | Centroide del anillo ciclopentadienilo |
| CG | Cromatografía de gases |
| CGC | Complejo de geometría forzada |
| C _{ipso} | Carbono <i>ipso</i> |
| cod | Ciclooctadieno (C ₈ H ₁₂) |
| COSY | COrrrelation SpectroscopY |
| Cp | Ciclopentadienilo ((η ⁵ -C ₅ H ₅) ⁻) |
| Cp* | Pentametilciclopentadienilo ((η ⁵ -C ₅ Me ₅) ⁻) |
| Cy | Ciclohexilo (C ₆ H ₁₁) |
| d | Doblete (RMN) |
| da | Doblete ancho (RMN) |
| dd | Doblete de doblete (RMN) |
| ddd | Doblete de doblete de doblete (RMN) |
| ddt | Doblete de doblete de triplete (RMN) |
| DEPT | Distortionless Enhancement by Polarization Transfer |
| dfppe | 1,2-Bis[bis(pentafluorofenil)fosfino]etano ([C ₆ F ₅) ₂ PCH ₂] ₂) |
| DFT | Density Functional Theory |
| DiPP | 2,6-Diisopropilfenilo (2,6- ^{<i>i</i>} Pr ₂ C ₆ H ₃) |
| D ₂ O | Agua deuterada |
| DOSY | Diffusion-Ordered SpectroscopY |
| dpm | η ⁵ ,η ¹ -5,5-Dimetildipirrolilmetano ([C ₅ H ₄ N]CMe ₂ (η ¹ -C ₄ H ₃ N)] ²⁻) |

| | |
|-----------------------|---|
| DPPent | 1,5-Bis(difenilfosfino)pentano ($\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_5\text{PPh}_2$) |
| dt | Doblete de triplete (RMN) |
| ED ₅₀ | Dosis efectiva 50% |
| <i>ee</i> | Exceso enantiomérico |
| eq. | Equivalente |
| Et | Etilo (C_2H_5 , CH_2CH_3) |
| EtOAc | Etil acetato |
| ΔG^\ddagger | Energía libre de activación |
| <i>gem</i> | <i>Geminal</i> |
| h | Constante de Plank |
| H | Protón |
| ΔH^\ddagger | Entalpía de activación |
| HA | Hidroaminación |
| HAA | Hidroaminoalquilación |
| <i>n</i> Hex | <i>n</i> -Hexilo (C_6H_{13} , $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$) |
| HMBC | Heteronuclear Multiple Bond Correlation spectroscopy |
| HMQC | Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation spectroscopy |
| HSQC | Heteronuclear Single Quantum Correlation spectroscopy |
| Ind | Indenilo ($(\eta^5\text{-C}_9\text{H}_7)^-$) |
| IR-FT | Infrarrojos-Transformada de Fourier |
| nJ | Constante de acoplamiento espín-espín a través de n enlaces químicos |
| k | Constante de velocidad de reacción |
| K | Constante de equilibrio |
| k_B | Constante de Boltzmann |
| KIE | Efecto isotópico cinético (Kinetic Isotope Effect) |
| k_{obs} | Constante de velocidad de reacción observada |
| L | Ligando |
| Ln | Metal lantánido |
| M | Metal |
| <i>m</i> | Posición <i>meta</i> en un grupo arilo |
| m | Multiplete (RMN) |
| MAO | Metilaluminoxano |
| Me | Metilo (CH_3) |
| Me ₂ calix | Dianión dimetilcalix[4]areno |
| Mes | Mesitilo (2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂) |
| Me ₄ taa | Dianión tetrametildibenzotetraaza[14]anuleno |
| MOCVD | Deposición química metalorgánica de vapor |

| | |
|---|---|
| MTBE | Metil <i>terc</i> -butil éter |
| N ₂ N ^{Py} | (2-C ₅ H ₄ N)CMe(CH ₂ NSiMe ₃) ₂ |
| N ₂ ^{Ar} N ^{Py} | (2-C ₅ H ₄ N)CMe(CH ₂ NAr) ₂ |
| N ^{Xyl} N | κ ² -[2-(3,5-Me ₂ C ₆ H ₃ N)-(C ₄ H ₆ N)] ⁻ (ligando 2-aminopirrolinato) |
| NOESY | Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy |
| <i>o</i> | Posición <i>orto</i> en un grupo arilo |
| O _X ^{<i>i</i>-Pr, Me₂} | (4 <i>S</i>)-Isopropil-5,5-dimetil-2-oxazolinil ((4 <i>S</i>)- <i>i</i> -Pr-5,5-Me ₂ -2-C ₃ HNO) |
| O _X ^{<i>t</i>-Bu} | (4 <i>S</i>)- <i>Terc</i> -butil-2-oxazolinil ((4 <i>S</i>)- <i>t</i> -Bu-2-C ₃ H ₃ NO) |
| <i>p</i> | Posición <i>para</i> en un grupo arilo |
| ^{<i>n</i>} Pent | <i>n</i> -Pentilo (C ₅ H ₁₁ , (CH ₂) ₄ CH ₃) |
| Ph | Fenilo (C ₆ H ₅) |
| ^{<i>i</i>} Pr | Isopropilo (C ₃ H ₇ , CH(CH ₃) ₂) |
| ^{<i>n</i>} Pr | <i>n</i> -Propilo (C ₃ H ₇ , (CH ₂) ₂ CH ₃) |
| Py | Piridina (C ₅ H ₅ N) |
| q | Cuadruplete (RMN) |
| R | Alquilo o sustituyente, constante de gases ideales |
| Ref. | Referencia |
| R _f | Factor de retención |
| RMN | Resonancia Magnética Nuclear |
| RMN- ¹³ C | Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece |
| RMN- ¹⁹ F | Resonancia Magnética Nuclear de flúor diecinueve |
| RMN- ¹ H | Resonancia Magnética Nuclear de protón |
| RMN- ¹⁵ N | Resonancia Magnética Nuclear de nitrógeno quince |
| RMN- ²⁹ Si | Resonancia Magnética Nuclear de silicio veintinueve |
| r.t. | Room temperature |
| ΔS [‡] | Entropía de activación |
| s | Singlete (RMN), sustrato |
| sa | Singlete ancho (RMN) |
| sext | Sextuplete (RMN) |
| t | Triplete (RMN) |
| t _{1/2} | Tiempo de vida medio |
| t.a. | Temperatura ambiente |
| td | Triplete de doblete (RMN) |
| Tf | Trifluorometanosulfonilo (CF ₃ SO ₂) |
| THF | Tetrahidrofurano |
| TIPS | Triisopropilsililo ((<i>i</i> -Pr) ₃ Si) |
| TLC | Cromatografía en capa fina (Thin layer chromatography) |

| | |
|---------------------|---|
| TMS | Trimetilsililo, tetrametilsilano (Me_3Si , $\text{C}_4\text{H}_{12}\text{Si}$) |
| TOF | Turnover frequency |
| Tol- d_8 | Tolueno deuterado (C_7D_8) |
| <i>p</i> -Tol, Tol | <i>Para</i> -tolilo o <i>para</i> -metilfenilo (<i>p</i> - MeC_6H_4 , 4- MeC_6H_4) |
| Triphos | Bis(2-difenilfosfinoetil)fenilfosfina ($\text{PhP}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2]_2$) |
| <i>p</i> -Ts | <i>Para</i> -toluensulfonilo o tosilo (<i>p</i> - $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$, 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$) |
| tt | Triplete de triplete (RMN) |
| T ⁺ TMSO | Tetrakis(trimetilsiloxi)silano ($[\text{Me}_3\text{SiO}]_4\text{Si}$) |
| UV | Ultravioleta |
| v | Velocidad de reacción |
| <i>vs.</i> | <i>Versus</i> |
| X | Halógeno o sustituyente monoaniónico |
| Xyl | 2,6-Dimetilfenilo (2,6- $\text{Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$) |
| $\Delta\delta$ | Diferencia de desplazamiento químico en ppm (RMN) |
| δ | Desplazamiento químico en ppm (RMN) |
| δ^+ | Densidad de carga positiva |
| δ^- | Densidad de carga negativa |
| η^n | Coordinación a través de n átomos contiguos (n-hapto) |
| κ^n | Coordinación a través de n átomos |
| μ | Disposición puente |

Introducción general

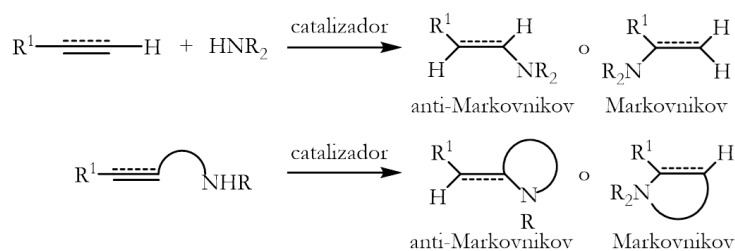
Actualmente, la elaboración a nivel industrial de la mayoría de los productos químicos implica una catálisis, la cual se trata de un proceso químico en el que se aumenta la velocidad de una reacción química gracias a la participación de un catalizador. Dicho catalizador es una sustancia química que proporciona un camino de reacción alternativo siendo la energía de activación menor y la selectividad de formación de un producto mayor. De este modo se acelera sólo una de las reacciones competitivas, y además forma parte de la reacción aumentando su eficiencia y minimizando el consumo de energía, permaneciendo inalterado al final de la reacción. La catálisis puede ser homogénea o heterogénea en función de si en la reacción el catalizador y el sustrato se encuentra en una fase o en varias, respectivamente.^[1]

En muchos de estos procesos catalíticos se requiere la presencia de un complejo organometálico y constituye la mayor fuerza conductora para el desarrollo de nuevos acercamientos en síntesis orgánica, química médica, preparación de moléculas biológicamente activas y farmacéuticas, así como en numerosas aplicaciones relacionadas con la ciencia material y la electrónica molecular. La demanda creciente de estructuras moleculares complejas implica la realización de procedimientos químicos complejos basados en síntesis multi-etapa y además, dificulta el balance de residuo/producto. Por otro lado, hasta ahora muchos de los productos químicos siguen siendo generados por procedimientos clásicos, los cuales no cumplen los principios de la “química verde”.^[1, 2]

Por ello, es importante desarrollar procedimientos sintéticos novedosos que sean “limpios” por el diseño inicial, tales como el proceso de hidrofuncionalización en donde se produce la formación de un enlace carbono-heteroátomo a través de la adición directa del enlace H-X (X = N, P, O, S, Se) a enlaces múltiples. Se trata de una reacción de adición económica atómica la cual no genera residuos y en el que el papel de la catálisis metálica es crucial para el control de la reacción, en concreto, regio-, estereo-, y enantioselectividad.^[3, 4] Uno de estos procesos catalíticos, el cual ha sido objeto de estudio en los últimos 60 años, es el proceso de hidroaminación catalítica de sistemas orgánicos insaturados basado en la formación de un enlace C-N.^[5-19]

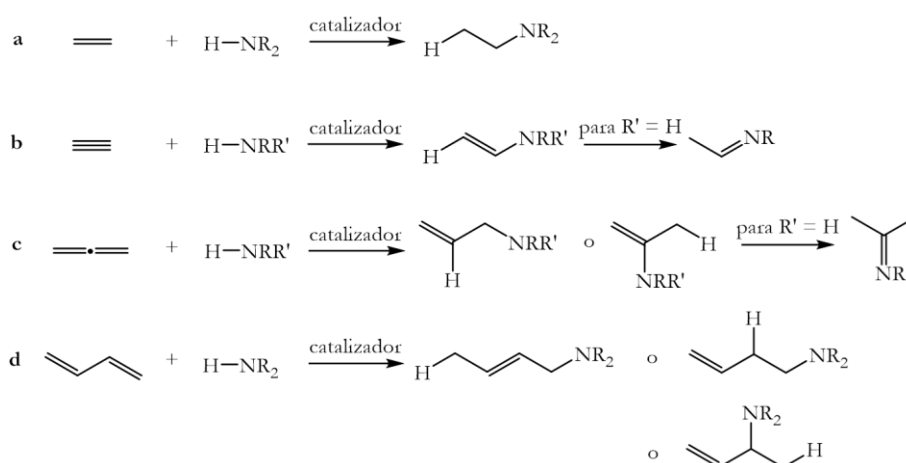
I. Hidroaminación catalítica: introducción y fundamentos

La reacción de hidroaminación consiste en la formación de un enlace C-N mediante la adición directa del enlace N-H de una amina o compuesto derivado sobre el enlace múltiple insaturado C-C. Dicha reacción de adición puede producirse inter- o intramolecularmente, dependiendo de si ambos grupos funcionales amina y enlace insaturado provienen de moléculas diferentes o de la misma molécula, respectivamente. Además, esta reacción puede presentar una regioselectividad a través de un proceso Markovnikov o anti-Markovnikov cuando se realiza sobre un enlace insaturado no simétrico (Esquema 1).



Esquema 1: Reacción de hidroaminación inter e intramolecular.

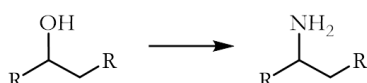
Desde el punto de vista sintético, los procesos de hidroaminación representan una de las transformaciones más deseadas para la química orgánica. Esto se debe al hecho de que la formación de las aminas, iminas y enaminas resultantes de este proceso es muy importante desde el punto de vista industrial y académico (Esquema 2).



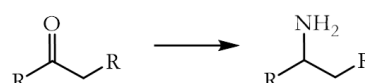
Esquema 2: El proceso de hidroaminación catalítica de alquenos (a), alquinos (b), alenos (c), y dienos (d) da lugar a la formación de aminas, iminas y enaminas.

Las aminas son usadas para la síntesis de productos farmacéuticos y varios productos químicos finos y “bulk”.^[20, 21] Las iminas^[22-25] y enaminas^[26-28] se emplean a menudo como intermediarios sintéticos útiles. Cada año, millones de toneladas de varias aminas son producidas en todo el mundo. Métodos clásicos para su síntesis, tanto a escala de laboratorio como a escala industrial, incluyen transformaciones de alcoholes o haluros de alquilo a aminas, aminación reductiva de compuestos carbonilos, reacciones de aminoalquilación, y reducción de amidas, nitrilos, azidas o nitrocompuestos (Esquema 3).^[29]

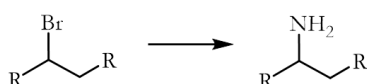
Transformación de alcoholes a aminas:



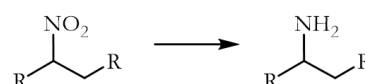
Aminación reductiva de compuestos carbonilos:



Transformación de haluros de alquilo a aminas:



Reducción de nitrocompuestos:



Esquema 3: Métodos clásicos para la síntesis de aminas.

Todas estas transformaciones requieren materiales de partida caros y generan subproductos indeseados. Por el contrario, la reacción de hidroaminación inter- e intramolecular ofrece la ruta alternativa perfecta para su síntesis, dado que con este proceso catalítico se obtienen los productos deseados en un solo paso, a partir de materias primas baratas y disponibles con una economía atómica del 100%, y ofrece también la posibilidad de regular la regio- y estereoselectividad de la reacción, utilizando el complejo metálico adecuado como catalizador más apropiado.^[5-19]

Desde el punto de vista termodinámico, estudios teóricos indican que la formación de un enlace C-N nuevo es factible en condiciones estándar puesto que el proceso es ligeramente exotérmico o aproximadamente termoneutral.^[5-19, 30-35] La adición directa intermolecular de amoníaco a etileno tiene estimada teóricamente una energía libre de $-14,7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Sin embargo, la reacción presenta una elevada barrera de activación debido a dos factores importantes:

1. La repulsión electrostática entre el par de electrones solitario procedente del átomo de nitrógeno nucleófilo y el orbital π rico en electrones procedente del enlace múltiple C-C.
2. La cicloadición [2+2] del enlace N-H a alquenos está prohibida por simetría y es desfavorable debido a la diferencia de energía alta entre $\pi(\text{C}=\text{C})$ y $\sigma(\text{N-H})$ (Figura 1).

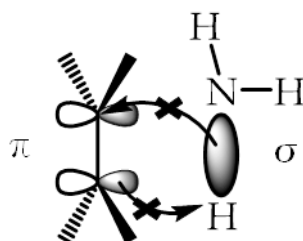


Figura 1: Simetría de los orbitales involucrados en la cicloadición [2+2] del enlace N-H al alqueno.

Sin embargo, para superar dicha barrera no se puede aumentar la temperatura dado que esta reacción presenta una entropía muy negativa ($-127,3 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$), de tal forma que si se aumentara la temperatura, el equilibrio de la reacción se desplazaría hacia la formación de los reactivos. Por ello, los enlaces múltiples C-C no activados y aminas no activadas son inertes en la adición y se requiere una cierta activación de los sustratos. Además, en la reacción de hidroaminación es importante el uso de catalizadores basados en complejos metálicos que sean capaces de disminuir la barrera de activación.^[36] A lo largo de los últimos 60 años, se ha descubierto una amplia variedad de catalizadores, capaces de mediar el proceso catalítico basados en derivados de metales de tierras raras (principalmente lantánidos),^[37] metales de transición^[38-44] y más recientemente, metales de grupos principales^[45-51] (aunque los catalizadores de metales alcalinos han sido conocidos durante mucho tiempo^[52]). Estos catalizadores se diferencian unos de otros por sus propiedades electrónicas y de estabilidad frente al oxígeno y a la humedad, así como por

los mecanismos a través de los cuales operan y que más adelante se discutirán. A pesar de haberse descrito numerosos catalizadores lantánidos, particularmente en el grupo de investigación de Marks,^[37] su naturaleza oxofílica y su sensibilidad a la humedad hacen que sean difíciles de manejar y sintetizar y pueden limitar la tolerancia al grupo funcional. Los catalizadores de metales de los primeros grupos de transición,^[38-40] de manera similar a lo que ocurre con los metales de tierras raras, son muy oxofílicos, reduciendo su tolerancia al grupo funcional, y además, presentan una sensibilidad alta al oxígeno y al agua. No obstante, por ejemplo, los catalizadores de metales del grupo 4 han sido empleados en la síntesis de una amplia variedad de moléculas biológicamente activas y de relevancia en la industria farmacéutica. Por el contrario, los catalizadores de metales de los últimos grupos de transición^[41-44] son menos oxofílicos y, por tanto, son más fácilmente manejables y más tolerantes al grupo funcional.

Además, existen dos aspectos importantes de la reacción de hidroaminación:^[5-19]

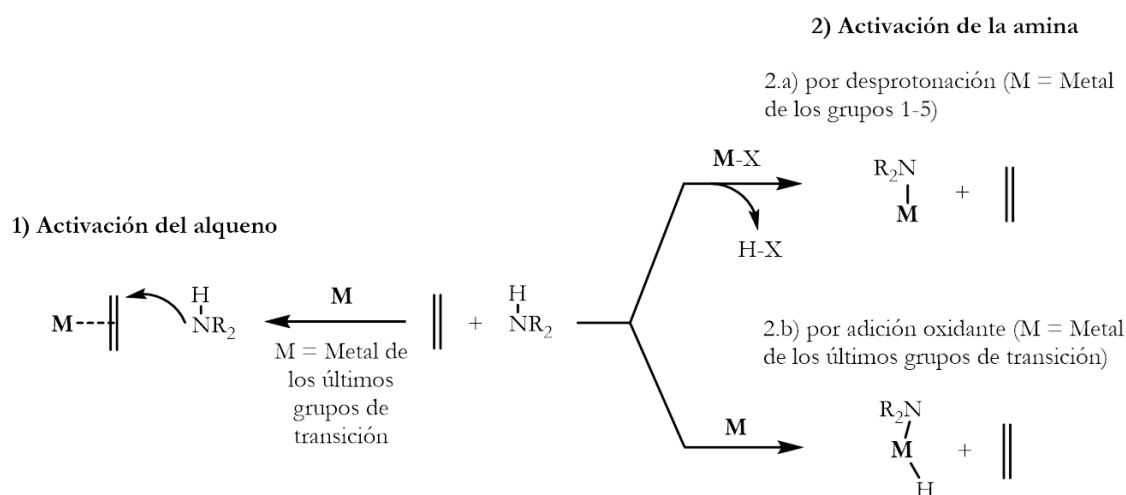
1. La dificultad relativa en alcanzar la reacción intermolecular en comparación con la intramolecular debido a la naturaleza entrópica desfavorable. Se han descrito numerosos catalizadores eficientes para el proceso de hidroaminación intramolecular, mientras que la versión intermolecular ha sido estudiada principalmente para alquinos.
2. La reactividad del fragmento insaturado decrece en el orden alquino > aleno ~ dieno > vinil areno >> alqueno inactivado, con lo que la hidroaminación intermolecular de alquenos representa la transformación más difícil.

Por otro lado, debido al potencial del proceso de hidroaminación para la síntesis de productos farmacéuticos y otros productos químicos finos industrialmente relevantes, se está dando una fuerte énfasis en la aplicación de catalizadores quirales en procesos estereoselectivos. A pesar de que se han realizado avances importantes en las reacciones asimétricas tanto intermolecular como intramolecular, el proceso de hidroaminación asimétrica sigue siendo un reto.^[9, 10, 12, 17-19, 53-58]

II. Mecanismos de la reacción de hidroaminación

Como se ha comentado anteriormente, el proceso de hidroaminación catalítica presenta una barrera de activación alta y, por tanto, para que estas transformaciones transcurran bajo condiciones suaves se requiere una activación del enlace insaturado C-C hacia la coordinación para disminuir la densidad electrónica o bien, una activación del enlace σ N-H para aumentar la nucleofilia.^[5, 6, 8, 10, 12, 14-18] Estos modos de activación de los sustratos han surgido en función de la naturaleza del elemento metálico que genera el catalizador implicado en el ciclo catalítico:

1. Catalizadores de metales de los grupos 1-5: Se produce una activación de la amina mediante una rápida protonólisis gracias a la presencia de una fracción fuertemente básica de Brönsted ($X =$ alquilo o amido) en el metal y al carácter iónico del enlace $M-X$ (Esquema 4, 2.a). La activación del grupo funcional amina por medio de la desprotonación conduce a la formación de un complejo metal amido (o imido), el cual puede reaccionar a través de un mecanismo σ -insertivo, no insertivo o de cicloadición $[2\pi+2\pi]$ para dar finalmente el producto de hidroaminación.
2. Catalizadores de metales de los últimos grupos de transición: Se han descrito dos modos de activación los cuales dependen de los catalizadores, los sustratos y las condiciones de reacción:
 - a. La adición oxidante del enlace $N-H$ del grupo funcional amina (mecanismo de esfera interna) a un metal con bajo estado de oxidación, el cual presenta la suficiente riqueza electrónica para realizar la activación de la amina, puede ocurrir para dar lugar al complejo hidruro amido metálico (Esquema 4, 2.b). La posterior inserción del enlace insaturado $C-C$ en el enlace metal-amido o metal-hidruro, y consiguiente eliminación reductiva, conduce a la formación del producto de hidroaminación.
 - b. La activación del enlace π de la molécula insaturada (mecanismo de esfera externa) por un metal ácido de Lewis puede tener lugar por ataque nucleófilo del par solitario de electrones del átomo N al enlace insaturado previamente coordinado (Esquema 4, 1). La posterior reacción de protonólisis y, por tanto, la ruptura del enlace $C-M$, genera el producto de hidroaminación.



Esquema 4: Representación esquemática de los distintos modos de activación de los sustratos en el proceso de hidroaminación catalítica en función de la naturaleza del metal ($M =$ metal, $X =$ grupo alquilo o amido, $R = \text{H}$, grupo alquilo o grupo protector).

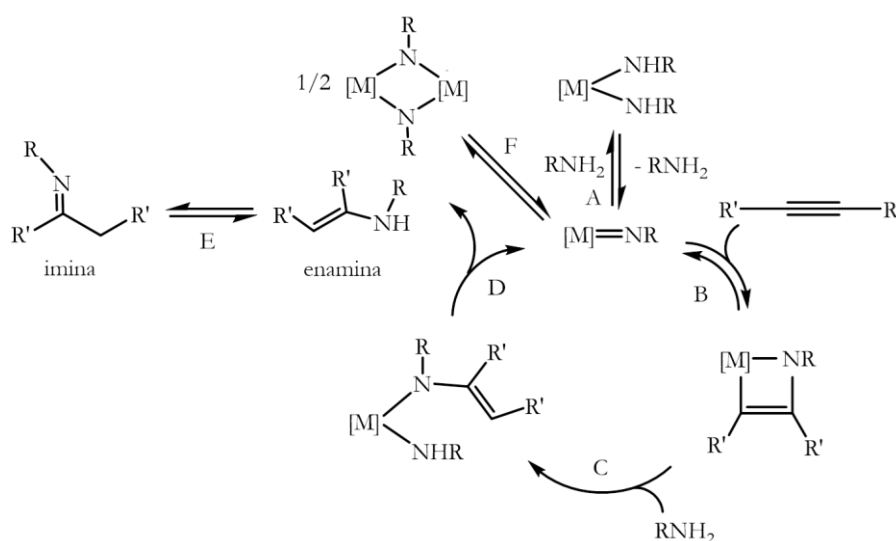
A continuación, se comentan las características más destacadas de cada uno de los posibles mecanismos siguiendo la clasificación anteriormente mostrada:

II.1. Catalizadores de metales de los grupos 1-5:^[5, 6, 8, 10, 12, 14, 15, 17, 18]

Los complejos de los metales lantánidos, actínidos, alcalinos, alcalinotérreos y primeros grupos de transición, a diferencia de los metales de los últimos grupos de transición, no presentan un elevado grado de diversidad mecanística. Estos complejos implicados en la hidroaminación catalítica presentan para el metal un estado electrónico d^0 y, principalmente pueden sufrir dos mecanismos generales, de acuerdo al tipo de reacción elemental en el que se produce la formación del enlace C-N:

II.1.A. Hidroaminación por cicloadición [2+2] de moléculas insaturadas sobre complejos metal imido:

Este mecanismo es el que comúnmente se ha aceptado para las reacciones de hidroaminación de alquinos y alenos catalizadas por complejos de metales del grupo 4, y se ha mostrado que dicha reacción ocurre a través del complejo metal imido el cual se considera la especie catalíticamente activa. Este mecanismo ha sido investigado a fondo por medio de estudios cinéticos y mecanísticos^[59-64] detallados realizados por Bergman y Doye, así como también a través de estudios computacionales^[65, 66] llevados a cabo por Bergman y Tobisch. El esquema 5 muestra de forma general esta reacción, donde se pueden observar los pasos elementales que se proponen en la misma, y que se argumentan a continuación:



Esquema 5: Esquema general de la reacción de hidroaminación de alquinos por cicloadición [2+2].^[59-66]

- A. Partimos de un precursor, el complejo bis(amido), el cual por medio de una α -eliminación reversible de la amina procedente de ese precursor, da lugar al complejo metal imido. También podemos partir de un complejo metil amido, el cual eliminaría metano irreversiblemente.
- B. Este complejo imido forma un complejo azametalciclobuteno por medio de una adición [2+2] con el alquino. El aislamiento y la caracterización de derivados

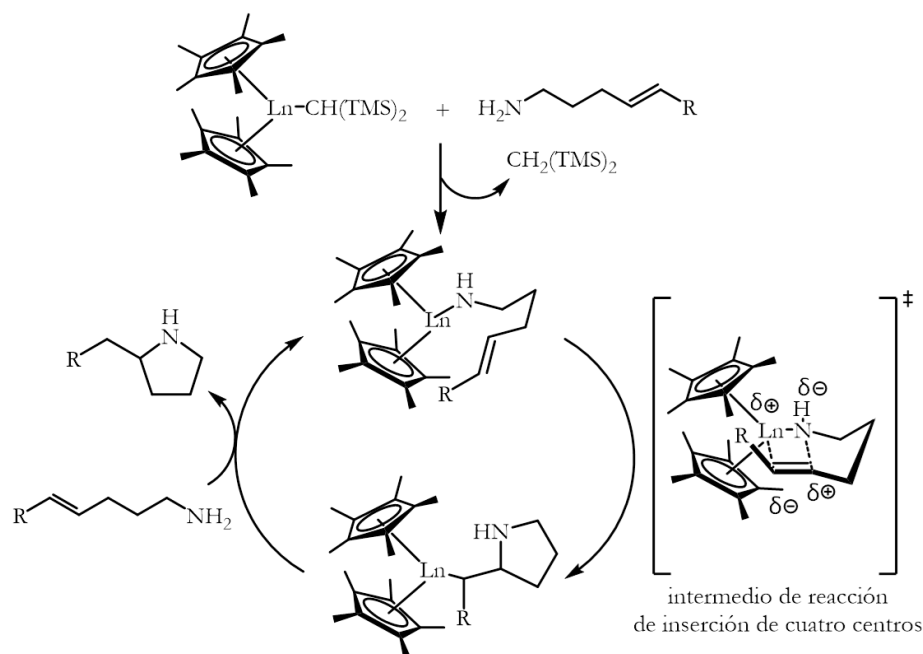
azaciclobuteno, los cuales son por si solos catalíticamente activos, han permitido avalar dicho mecanismo.^[59, 61, 67-69]

- C. La amina protona ese compuesto azametalaciclo formando el complejo enamido amido. Es decir, el protón procedente de la amina se transfiere al enlace M-C del derivado azametalaciclo.
- D. Se produce una segunda protonación de tal forma que un segundo protón se transfiere desde el grupo amido al ligando enamido, generando así la enamina (producto de hidroaminación) y se regenera el complejo metal imido. También se podría explicar este paso de la siguiente forma: se produce la α -eliminación de la enamina regenerando así la especie activa.
- E. La enamina normalmente se tautomeriza dando lugar a la imina.
- F. Dependiendo de la demanda estérica del ligando imido y de los ligandos auxiliares, las especies mononucleares imido se encuentran también en equilibrio con las especies dinucleares (contienen ligandos imido como ligandos puente), favoreciéndose la formación de las especies dinucleares al disminuir la demanda estérica. Por lo tanto, muchos de los sistemas catalíticos, estéricamente menos ocupados, funcionan mejor con aminas que presentan una demanda estérica.

Un mecanismo similar se ha propuesto para el proceso de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos. El hecho de que la reacción de adición de aminas secundarias no tenga lugar con muchos de los sistemas catalíticos derivados de metales del grupo 4 descritos, fue interpretado en términos de una formación prohibida de la especie imido, apoyando de este modo el mecanismo de cicloadición [2+2].^[70-72] Sin embargo, se han descrito mecanismos de inserción similares al de los complejos de metales lantánidos (descrito en el apartado II.1.B.), para sistemas catalíticos basados en zirconio neutro capaces de llevar a cabo reacciones de hidroaminación inter- e intramolecular con aminas primarias y secundarias;^[73-76] así como también para catalizadores catiónicos de metales del grupo 4, los cuales son isoelectrónicos con los complejos neutros de metales del grupo 3.^[77-79]

II.1.B. Hidroaminación por inserción de moléculas insaturadas sobre complejos metal amido:

El mecanismo de inserción fue establecido por el grupo de Marks en la reacción de hidroaminación/ciclación de aminoalquenos, catalizada por complejos de metales de tierras raras (principalmente lantánidos). Esta reacción se ha estudiado extensivamente por métodos experimentales^[37, 80, 81] y computacionales^[82] (Esquema 6).



Esquema 6: Mecanismo de inserción propuesto para la reacción de ciclación del aminoalqueno catalizada por el complejo de metal lantánido.^[37, 80-82]

En este mecanismo, la especie catalíticamente activa de la reacción es el complejo metal amido formado a partir de la protonólisis del precursor catalítico. A continuación, se producen dos pasos claves en el ciclo catalítico:

1. El primer paso del ciclo catalítico constituye la coordinación del alqueno al centro metálico, y posterior inserción migratoria por medio de un estado de transición “de silla” de siete centros.
2. Finalmente, la protonólisis del complejo aminoalquilo generado por una segunda amina regenera la especie activa y da lugar al producto de hidroaminación.

El estado de reposo del catalizador se piensa que se trata del aducto amina de la especie activa metal amido del tipo $[\text{Cp}^*_2\text{Ln}(\text{NHR})(\text{NH}_2\text{R})]$, el cual ha sido caracterizado espectroscópicamente y cristalográficamente para complejos lantanoceno.^[81] La reactividad del centro de metal de tierras raras, sobre todo cuando éste está fácilmente accesible, puede verse afectada negativamente por aminas, disolventes coordinantes y otras bases externas.

Un mecanismo de inserción análogo al descrito en el esquema 6 se propuso en la reacción de hidroaminación intermolecular en donde el paso de la inserción es menos favorable.^[83] Estudios cinéticos intermolecular-intramolecular en condiciones comparables de catalizador y de temperatura indican que el proceso de hidroaminación intramolecular es mil veces más rápido que la versión intermolecular.

Este mecanismo se ha extendido también a otros metales, por ejemplo, en la reacción de hidroaminación de aminoalquenos catalizada por complejos de metales alcalinos,^[84]

metales alcalinotérreos^[47, 85, 86] y aluminio,^[87] aunque en estos casos se disponen de muchos menos datos cinéticos y mecanísticos.

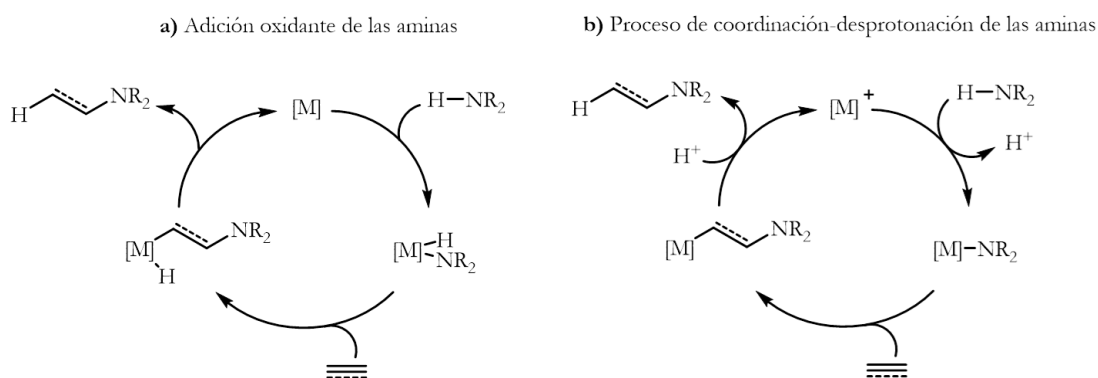
II.2. Catalizadores de metales de los últimos grupos de transición:^[5, 6, 8, 10, 12, 14, 16-18]

Los complejos de los metales de los últimos grupos de transición, cuyos centros metálicos presentan propiedades de ácidos de Lewis con configuración electrónica d^8 o d^{10} , presentan una eficiencia catalítica alta.^[41, 88, 89] En este caso, la reacción de hidroaminación puede ocurrir a través de varios mecanismos, dependiendo de la naturaleza de los catalizadores, los sustratos y las condiciones de reacción:

II.2.A. Mecanismo de activación de la amina o mecanismo de esfera interna:

La activación de la amina por un complejo de un metal de los últimos grupos de transición es un proceso de aminometalación, el cual conduce a la formación de derivados amido, y se ha propuesto como un mecanismo potencial en las reacciones de hidroaminación (Esquema 7). Como se ha observado anteriormente, también ha sido estudiada en la reacción de hidroaminación catalizada por complejos basados en los metales de los grupos 1-5 (Esquemas 5 y 6, apartado II.1.).^[5, 6, 8, 10, 12, 14, 15, 17, 18] En el caso de los metales de los últimos grupos de transición, se han descrito dos formas de sintetizar los complejos metal amido (Esquema 7):^[90]

- Adición oxidante de las aminas: Da lugar a la formación del complejo metal amido, el cual presenta además un enlace M-H. El estado de oxidación del metal varía dos grados (± 2) y, por tanto, los catalizadores activos deberían ser compatibles con todos los cambios de oxidación, coordinación y número de electrones de valencia ($Pd(0)/Pd(II)$, $Pt(0)/Pt(II)$,^[91-93] $Rh(I)/Rh(III)$,^[94-96] $Ir(I)/Ir(III)$ ^[97, 98] o $Ru(0)/Ru(II)$ ^[99]).
- Proceso de coordinación-desprotonación de las aminas: La coordinación de la amina al centro metálico, genera el derivado metal amina, que posteriormente se desprotona conduciendo a la formación del complejo metal amido. A veces, esta etapa ocurre con la eliminación de la sal de amonio por una segunda molécula de amina.



Esquema 7: Dos formas de generar complejos metal amido y la reacción de hidroaminación sucesiva.^[90]

Este último proceso de coordinación-desprotonación de las aminas, está bastante limitado en la reacción de hidroaminación catalizada por complejos de metales de los últimos grupos de transición, y se propone únicamente cuando la reacción no puede transcurrir por los otros mecanismos posibles (aminometalación iniciada por la adición oxidante de las aminas o activación del enlace múltiple C-C).^[100]

II.2.B. Mecanismo de activación del enlace múltiple C-C o mecanismo de esfera externa:

Existen muchos ejemplos en los cuales el proceso de hidroaminación, catalizado por complejos de metales de los últimos grupos de transición, tiene lugar por medio de la activación del enlace múltiple C-C seguido de un ataque nucleófilo de la amina. En este tipo de mecanismo, hay que tener en cuenta tres aspectos:^[12, 14, 16]

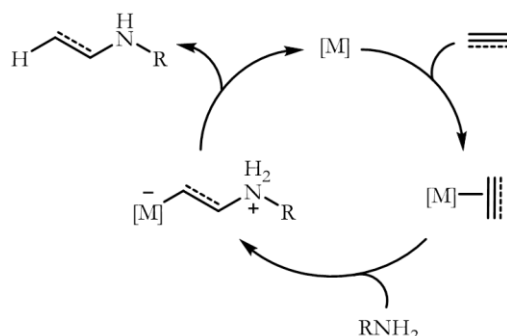
1. Existen dos posibles modos de coordinación inicial del enlace múltiple C-C: 1. se puede producir una coordinación η^2 directa del enlace insaturado C-C; 2. puede dar lugar a un sistema de coordinación π , tal como un sistema η^3 -alilo o un sistema η^6 -areno, siendo este último tipo de coordinación el más extendido.
2. El ataque nucleófilo de la amina ocurre hacia fuera del centro metálico y, por tanto, se produce un ataque *anti*, y da lugar finalmente al producto de adición con estereoquímica *trans*.^[101-103]
3. En este tipo de activación sólo se requiere un sitio de coordinación en el metal, mientras que en la activación de la amina (apartado II.2.A) se requieren al menos dos sitios: uno para la coordinación de la amina y el otro para la coordinación del enlace múltiple C-C.

A continuación, se explicará cada uno de los tipos de coordinación del enlace múltiple C-C:

a) Ataque nucleófilo a alquenos o alquinos coordinados:

Este mecanismo fue inicialmente propuesto por Müller y su grupo de investigación, en la reacción de hidroaminación intramolecular de 6-amino-1-hexino catalizada por el complejo $[\text{Pd}(\text{Triphos})](\text{OTf})_2$ (Triphos = bis(2-difenilfosfinoetil)fenilfosfina; Tf = trifluorometanosulfonilo).^[104] En este ciclo catalítico, cuyos pasos elementales se reflejan en el esquema 8,^[104-107] se produce primero la coordinación del alqueno o del alquino por medio del sistema π , y da lugar a un complejo metal alquino o metal olefina, neutro o catiónico. A continuación, se produce el ataque nucleófilo de la amina en la olefina o en el alquino coordinado, generando un intermedio metal alquilo o metal vinilo, respectivamente. Este intermedio sufre finalmente una reacción de protonólisis en el enlace M-C para dar el producto orgánico y regenerar la especie activa. Dicha reacción de protonólisis puede ocurrir a través de una transferencia directa del protón al enlace M-C, o bien, por medio de una secuencia indirecta de transferencia del protón al centro metálico, seguido de una eliminación reductiva para formar el enlace C-H.

Varios grupos de investigación han descrito hechos experimentales que apoyan este mecanismo para catalizadores basados en iridio,^[108] paladio,^[104, 109] platino,^[107, 110, 111] cobre^[112] y oro.^[113]



Esquema 8: Esquema general del ciclo catalítico de una reacción de hidroaminación, produciéndose el ataque nucleófilo a un alqueno o alquino coordinado.^[104-107]

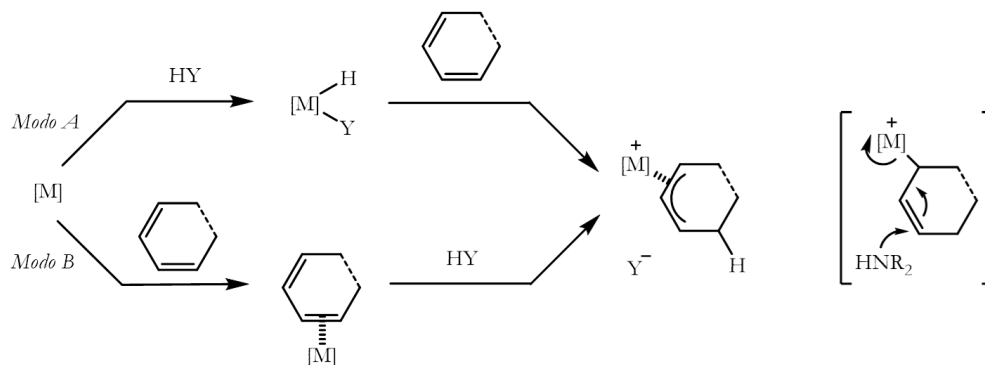
6) Ataque nucleófilo a otros sistemas π -coordinados:

✓ Sistema η^3 -alilo:

Este tipo de mecanismo donde se forman especies η^3 -alilo, fue propuesto para la reacción de hidroaminación de alenos, dienos y trienos catalizada por complejos de paladio^[114-120] y níquel.^[121] Hartwig y su grupo, describieron dos modos de generar especies η^3 -alilo coordinados, en los cuales un ácido es implicado como cocatalizador o bien generado “*in situ*” (Esquema 9):^[119]

- ✓ Modo A: Se produce primero, la formación del complejo metal hidruro, y finalmente la coordinación del enlace doble C-C seguida de la inserción migratoria en el enlace M-H (hidrometalación).
- ✓ Modo B: Coordinación del enlace doble C-C seguida de la protonación del alqueno coordinado.

La amina ataca al carbono terminal del sistema η^3 -alilo desde la parte externa. Este tipo de mecanismo, a diferencia de otros, presenta la característica de que la formación del enlace C-H precede a la formación del enlace C-N.



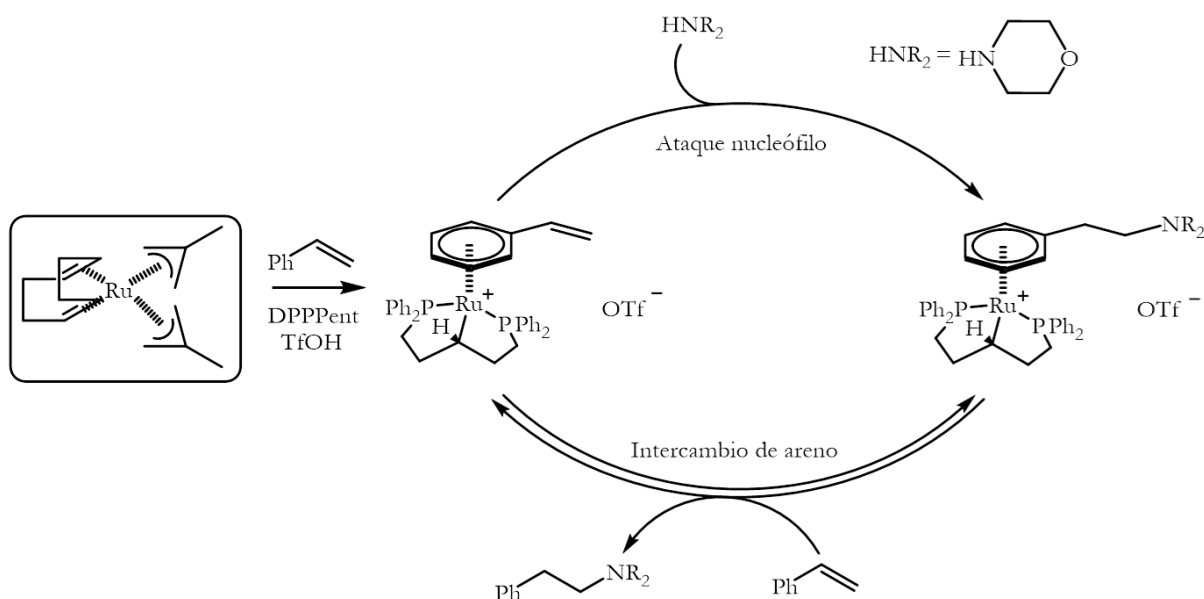
Esquema 9: Dos modos de generar sistemas η^3 -alilo para la activación del enlace múltiple C-C.^[119]

No obstante, dependiendo del catalizador, es posible, para la reacción de hidroaminación de alquinos, generar un intermedio basado en especies η^3 -alilo por medio de un proceso de isomerización a alenos;^[122-124] y además, se ha observado este tipo de mecanismo en la reacción de adición de aminas a vinilarenos generando especies η^3 -bencilo como intermedio del ciclo catalítico.^[109, 119, 120, 125-127]

✓ Sistema η^6 -areno:

En la reacción de hidroaminación de vinilareno, la activación del enlace insaturado C-C se realiza por medio de la formación de un sistema η^3 -bencilo. Sin embargo, también puede producirse la formación de un complejo η^6 -areno, facilitando de este modo el ataque nucleófilo de la amina a la unión vinilo, debido al efecto aceptor de electrones del metal. Este tipo de activación es común en aquellos metales que generen fácilmente derivados η^6 -areno y, por tanto, en metales con configuración d^6 tales como cromo (0), hierro (II) y rutenio (II).^[128]

El grupo de investigación de Hartwig observó este modo de activación en la reacción de adición de una alquilamina al vinilareno catalizada por el complejo $[\text{Ru}(\text{cod})(2\text{-metilalil})_2]$ con 1,5-bis(difenilfosfino)pentano (DPPent) y ácido trifluorometanosulfónico (TfOH) (Esquema 10).^[129, 130] La unión de los componentes del catalizador y estireno genera un complejo π -areno del vinilareno. El rutenio en este complejo contiene un ligando “tipo pinza”, formado por la activación del centro metileno del ligando bis(fosfino). Dicho complejo catiónico η^6 -vinilareno sufre un ataque por la amina, generando un complejo η^6 -aminoalquilareno. Con ese ligando enlazado al centro de rutenio, se produce el intercambio de arenos bajo condiciones relativamente suaves y regenera el complejo η^6 -vinilareno de partida.



Esquema 10: La adición de alquilamina a vinilareno catalizada por el complejo $[\text{Ru}(\text{cod})(2\text{-metilalil})_2]$ con DPPent y TfOH transcurre por medio de un sistema η^6 -areno.^[129, 130]

III. Aplicaciones

Los procesos de hidroaminación representan una de las transformaciones más deseadas para la química orgánica. La reacción de hidroaminación de alquenos da lugar a la formación de aminas, las cuales son usadas para la síntesis de fármacos y varios productos químicos finos y “*bulk*”.[20, 21] La reacción de hidroaminación de alquinos es también de gran importancia, puesto que genera “*in situ*” iminas/enaminas, las cuales tienen la habilidad de llevar a cabo transformaciones en cascada para formar N-heterociclos biológicamente importantes, tales como las quinolinas e isoquinolinas,[131-142] los indoles,[143-158] las pirrolidinas,[159, 160] los pirroles,[147, 161-164] las piridinas,[165] las pirazolinas,[166] etc. Muchos de estos heterociclos se encuentran presentes en numerosos alcaloides de productos naturales.[167-176]

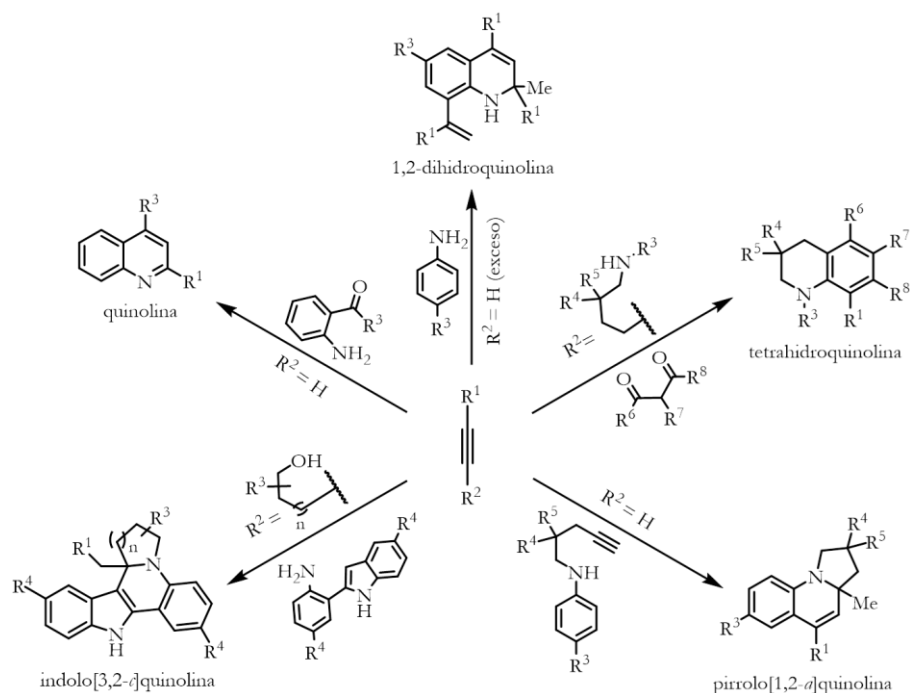
También esta reacción de hidroaminación puede constituir un paso clave en la síntesis de otras aminas más complejas tales como β -iminoaminas α,β -insaturadas,[177] iminas α,β -insaturadas,[178] α -aminonitrilos,[19, 179-181] α -aminoalcoholes,[158] α -aminoésteres,[179] etc.

A continuación y dada la amplia variedad de aplicaciones,[11, 12, 19, 22-28, 40, 182] se mostrarán algunos ejemplos de estrategias sintéticas reflejándose la importancia de los procesos de hidroaminación al constituir uno de los pasos claves en la preparación de productos de importancia industrial.

III.1. Síntesis de aminas N-heterocíclicas:

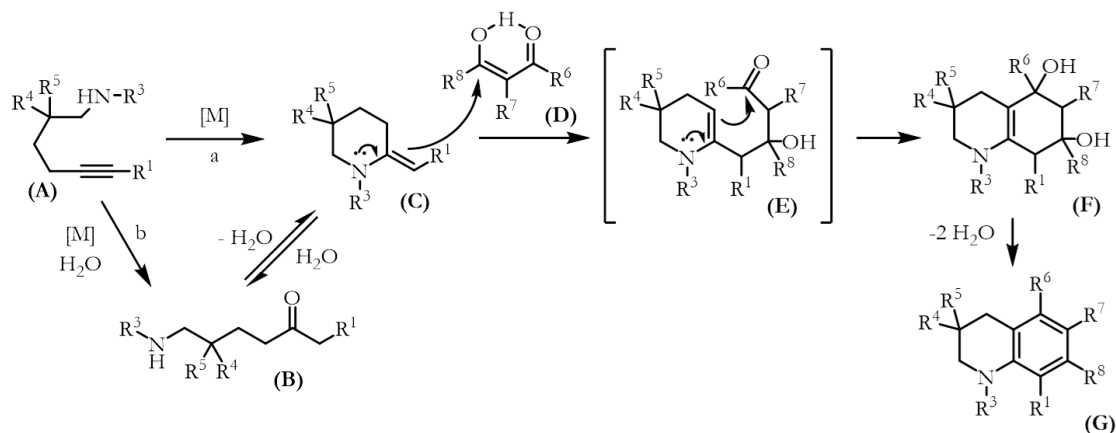
III.1.A. Síntesis de quinolinas, isoquinolinas y derivados:

Las quinolinas presentan una estructura formada por la fusión de un anillo de benceno y otro de piridina: benzo[*b*]piridina; y al igual que las isoquinolinas (benzo[*c*]piridina), se tratan de heterociclos muy importantes dado que sus estructuras se encuentran en numerosos alcaloides, que presentan actividad biológica, tales como la quinina la cual constituye un alcaloide quinolínic y actúa como agente antimalárico.[183] En el esquema 11 se muestra un resumen de quinolinas[131, 134] y derivados tales como 1,2-dihidroquinolinas,[133, 134, 140] tetrahidroquinolinas,[138] pirrolo[1,2-*a*]quinolinas[136, 137] e indolo[3,2-*c*]quinolinas,[141, 142] los cuales se obtienen por reacción de hidroaminación inter- e intramolecular entre los reactivos indicados.



Esquema 11: Esquema general de síntesis de quinolinas,^[131, 134] 1,2-dihidroquinolinas,^[133, 134, 140] tetrahydroquinolinas,^[138] pirrolo[1,2-*a*]quinolinas^[136, 137] e indolo[3,2-*d*]quinolinas.^[141, 142]

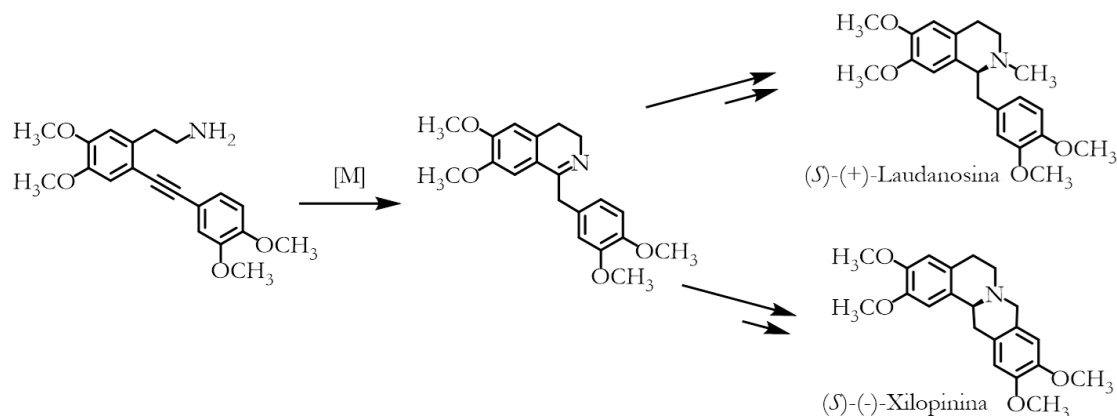
Por ejemplo, el mecanismo propuesto para la síntesis de las tetrahydroquinolinas se recoge en el esquema 12.^[138] Primero se produce la reacción de hidroaminación intramolecular del aminoalquino **A** catalizada por un complejo metálico (vía modo a, la reacción de hidroaminación directa o modo b, la reacción de hidroaminación formal en la que se genera el intermedio amino cetona **B**) dando lugar a la enamina **C**. El posterior ataque nucleofílico de la forma enol (**D**) del reactivo 1,3-dicetona, vía adición 1,4 o 1,2 (intermedio **E**), y la consiguiente reacción de ciclación dan lugar al compuesto dihidroxi **F**. Éste elimina dos moléculas de agua y genera finalmente el producto tetrahydroquinolina **G**.



Esquema 12: Mecanismo para la síntesis de las tetrahydroquinolinas.^[138]

Como se ha comentado anteriormente, las isoquinolinas forman parte de alcaloides biológicamente importantes, tales como los alcaloides bencilisoquinolínicos los cuales

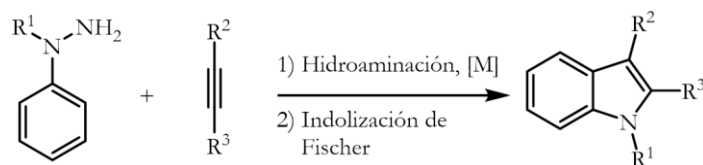
juegan un papel crucial sobre varias clases de productos naturales. En la síntesis de algunos de estos productos naturales como (*S*)-(+)-laudanosina^[171, 175] y (*S*)-(-)-xilopinina,^[171] se ha producido como paso clave un proceso catalítico de hidroaminación intramolecular de aminoalquinos (Esquema 13).



Esquema 13: La reacción de hidroaminación intramolecular catalítica del aminoalquino constituye uno de los pasos claves en la síntesis de los productos (*S*)-(+)-laudanosina^[171, 175] y (*S*)-(-)-xilopinina.^[171]

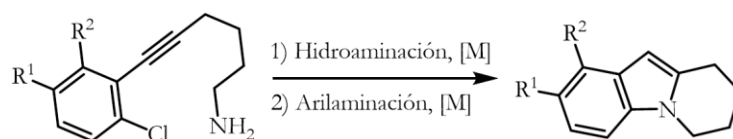
III.1.B. Síntesis de indoles:

Los indoles sustituidos, los cuales presentan una estructura bicíclica constituida por los anillos benceno y pirrol, representan una de las clases estructurales más importantes en el descubrimiento de fármacos, y además, presentan actividades biológicas múltiples. Debido al predominio de estos indoles en compuestos biológicamente activos, así como en productos naturales, hay una fuerte demanda para el desarrollo de un protocolo eficiente para su síntesis.^[184, 185] La reacción de hidroaminación intermolecular de alquinos con arilhidracinas para generar arilhidrazonas, y la posterior indolización de Fischer representan uno de los métodos más poderosos para la construcción de este tipo de moléculas (Esquema 14).^[143, 144, 146, 152, 155, 156, 158]



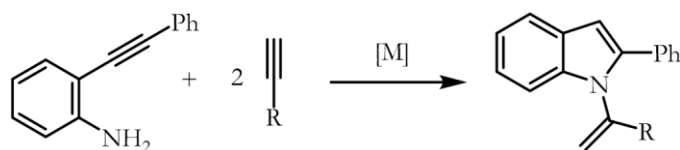
Esquema 14: Método general de síntesis de indoles basado en el proceso de hidroaminación intermolecular/indolización de Fischer.^[143, 144, 146, 152, 155, 156, 158]

También se han descrito otras estrategias sintéticas basadas en la reacción de hidroaminación intramolecular de aminoalquinos y posterior arilaminación intramolecular (Esquema 15)^[145, 148, 149, 153, 154, 157]



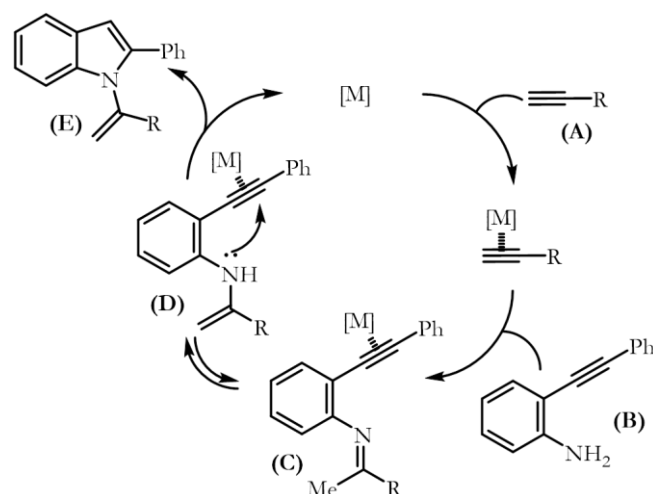
Esquema 15: Síntesis de indoles fusionados vía hidroaminación/arilaminación.^[145, 148, 149, 153, 154, 157]

o incluso, en una doble reacción de hidroaminación mediada por un sistema catalítico (Esquema 16).^[151]



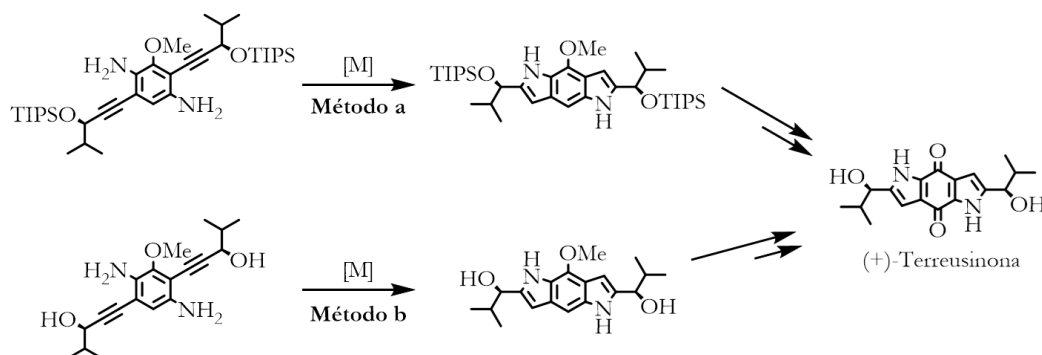
Esquema 16: Síntesis de N-alquenil indoles partiendo de *o*-alquinilanilinas y dos equivalentes de alquino por medio de una doble reacción de hidroaminación.^[151]

El mecanismo que se ha propuesto para este último proceso, implica primero la reacción de hidroaminación intermolecular de alquinos terminales **A** y *o*-alquinilanilinas **B** dando lugar a las iminas **C**, las cuales pueden encontrarse en equilibrio con las enaminas **D** y finalmente, la reacción de hidroaminación intramolecular formaría el producto deseado N-alquenil indol **E** (Esquema 17).^[151]



Esquema 17: Mecanismo propuesto para la síntesis de N-alquenil indoles.^[151]

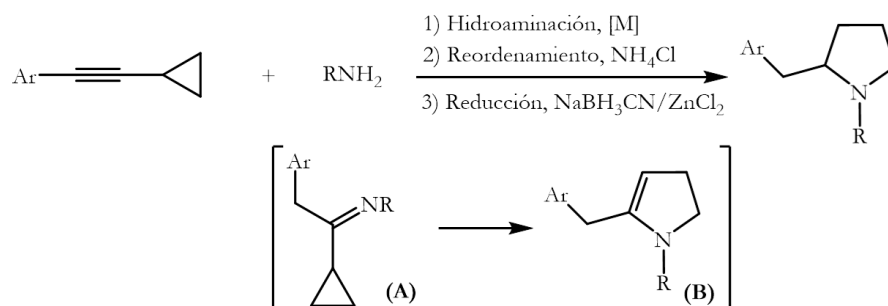
Los indoles, como se ha comentado al inicio, se encuentran presentes en numerosos productos naturales, por ejemplo, el alcaloide pirrolo[2,3-*f*]indol-4,8-diona forma parte de (+)-terreusinona, la cual presenta importantes propiedades protectoras del UV-A y por tanto, puede proteger al organismo de los efectos nocivos de la radiación solar UV. Su capacidad protectora UV-A ($ED_{50} \approx 200 \mu m$) es más fuerte que la que presenta la oxibenzona ($ED_{50} = 350 \mu m$), un compuesto ampliamente usado en los protectores solares, con lo que (+)-terreusinona puede tener aplicaciones dermatológicas y biomédicas importantes.^[184-189] Uno de los métodos de síntesis de este producto natural presenta como paso clave, una doble reacción de hidroaminación intramolecular, generando el pirrolo[2,3-*f*]indol (Esquema 18).^[174, 176]



Esquema 18: Síntesis bidireccional de (+)-terreusinona en donde uno de los pasos claves es la doble reacción de hidrogenación intramolecular (TIPS = triisopropilsilo).^[174, 176]

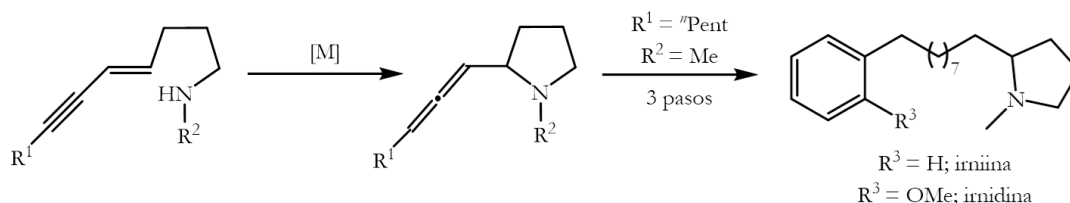
III.1.C. Síntesis de pirrolidinas:

Las pirrolidinas sustituidas se encuentran en numerosos productos naturales y agentes farmacéuticos y presentan un amplio número de actividades biológicas.^[190] Uno de los métodos de síntesis, reflejado en el esquema 19, se basa en un procedimiento en un único recipiente, partiendo de 1-aryl-2-ciclopropilalquino y aminas primarias, y el cual conduce a la formación de pirrolidinas N-sustituidas.^[160] Primero se produce la reacción de hidrogenación intermolecular regioselectiva del alquino con aminas primarias, dando lugar a ciclopropiliminas **A**. A continuación, la imina sufre un reordenamiento provocado por la presencia de NH_4Cl generando la correspondiente 2-pirrolina **B** y, la posterior reducción con NaBH_3CN y ZnCl_2 da lugar al producto deseado.



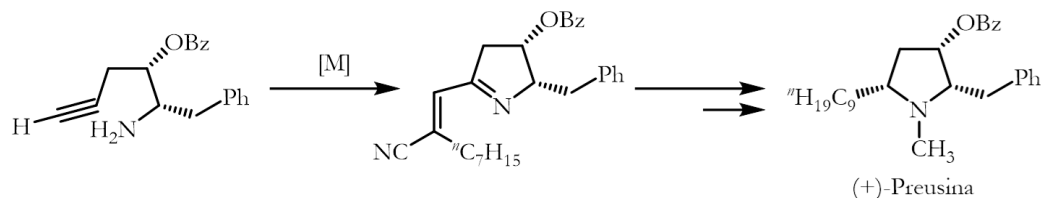
Esquema 19: Formación de pirrolidinas N-sustituidas partiendo de 1-aryl-2-ciclopropilalquino y aminas primarias.^[160]

Otro método sintético implica la reacción de hidrogenación intramolecular de un enino conjugado. Dicha reacción catalítica conduce eficientemente a la formación de los productos pirrolidina alenil sustituidos, los cuales pueden convertirse en los productos naturales irniina e irnidina en tres pasos (Esquema 20).^[159]



Esquema 20: Síntesis de pirrolidinas vía hidrogenación intramolecular de un enino conjugado.^[159]

El producto natural (+)-preusina actúa como agente antifúngico potente y contiene un anillo pirrolidina central. Tanto el producto natural como sus derivados acilados, presentan una actividad considerable como un amplio espectro de antibióticos contra las levaduras y los hongos filamentosos.^[191, 192] Se describió una estrategia para la síntesis de este producto natural con uno de los pasos claves basado en la ciclación catalítica de 1-amino-4-alquino (Esquema 21).^[168]

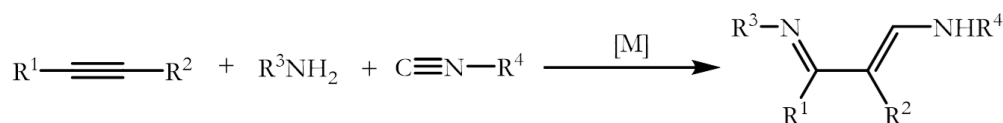


Esquema 21: Síntesis de (+)-preusina.^[168]

III.2. Síntesis de aminas no cíclicas:

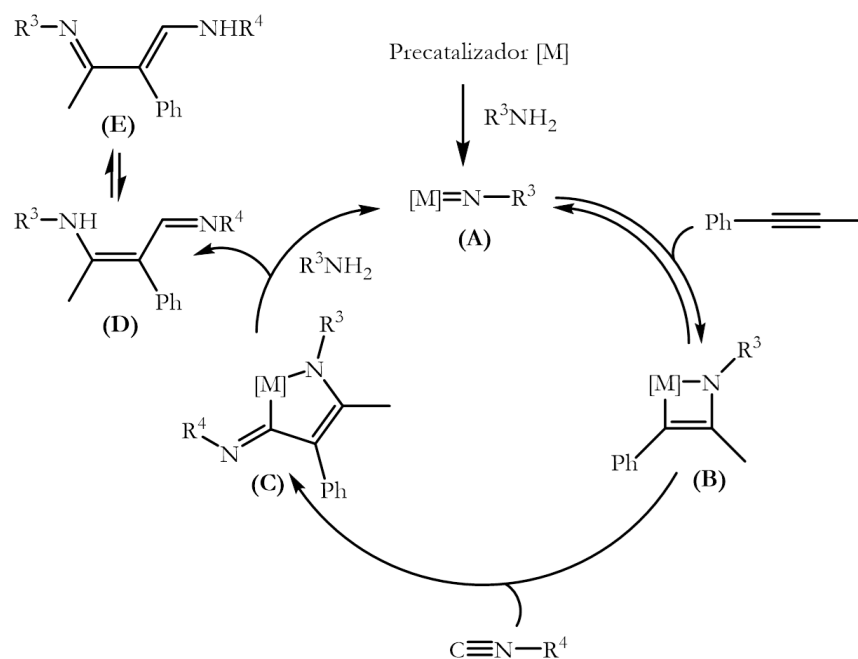
III.2.A. *Síntesis de β-iminoaminas α,β-insaturadas:*

La formación de β-iminoaminas α,β-insaturadas se consiguió a través de un método sintético siendo uno de los pasos, la reacción de hidroaminación intermolecular catalítica y además, se emplean materiales de partida simples como alquinos, aminas primarias e isocianuros (Esquema 22).^[177]



Esquema 22: Síntesis de β-iminoaminas α,β-insaturadas a partir de alquinos, aminas primarias e isocianuros.^[177]

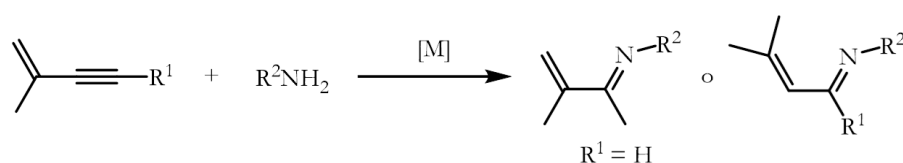
El mecanismo que se propuso para dicha síntesis (Esquema 23) tiene como paso clave la inserción del isocianuro en el enlace M-C procedente del azametalciclobuteno **B**. Dicho intermedio **B** es el obtenido en la cicloadición [2+2] reversible del alquino y la especie activa metal imido **A** como consecuencia de la reacción de hidroaminación de alquinos. Además, se pudo extender dicha estrategia sintética a la formación de β-aminohidrazonas α,β-insaturadas empleando como reactivo de partida, hidracinas 1,1-disustituídas en lugar de aminas primarias.



Esquema 23: Mecanismo para la síntesis de β-iminoaminas α,β-insaturadas.^[177]

III.2.B. Síntesis de iminas α,β-insaturadas:

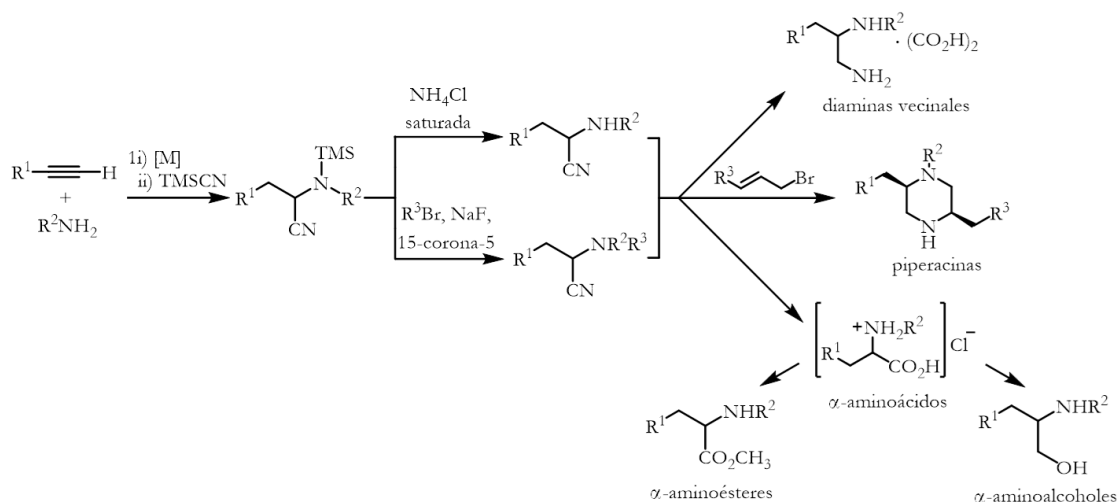
Tradicionalmente, esta clase de moléculas se obtenían a través de la reacción de cetonas α,β-insaturadas con aminas primarias, la cual es complicada a veces debido a que los productos de adición Michael están compitiendo y por tanto, puede conducir a la formación de mezclas de productos.^[193] Sin embargo, se ha descrito una ruta alternativa^[178] basada en la reacción de hidroaminación regioselectiva de eninos conjugados y aminas primarias mediada por un sistema catalítico (Esquema 24). Además, estas iminas α,β-insaturadas se tratan de intermedios útiles en la síntesis de productos heterocíclicos.



Esquema 24: Esquema general de una ruta sintética para la construcción de iminas α,β-insaturadas basada en la reacción de hidroaminación regioselectiva de eninos conjugados.^[178]

III.2.C. Síntesis de α-aminonitrilos:

Se desarrolló una ruta sintética para la formación de α-aminonitrilos que presentan una fracción amino sililata, a partir de la reacción de hidroaminación seguida de la adición de trimetilsililcianuro (TMSCN). Se puede obtener un α-aminonitrilo con una amina secundaria a partir de un tratamiento prótico (NH₄Cl) o con una amina terciaria, a partir del uso de un haluro de alquilo y una fuente de fluoruro para favorecer la desililación seguida de una sustitución nucleofílica (Esquema 25).^[19, 179, 180]



Esquema 25: Método de síntesis de α -aminonitrilos,^[19, 179, 180] los cuales se tratan de intermedios sintéticos en la formación de diaminas vecinales (en forma de sales),^[180] piperacinas^[181] y α -aminoácidos.^[158, 179]

Dichos sustratos α -aminonitrilo son útiles en la preparación de otras moléculas más complejas, las cuales se comentan a continuación:

- ✓ Se ha logrado la síntesis de diaminas vecinales, con una amina primaria y secundaria, y fueron aisladas como sales de ácido oxálico. Estas sales se tratan de precursores útiles para la síntesis de N-heterociclos, tales como piperacinas, carbenos N-heterocíclicos, imidazolidinas e imidazolidinonas.^[180]
- ✓ Se ha conseguido la preparación de piperacinas 2,5-sustituidas asimétricamente, las cuales han mostrado ser prometedores como canales bloqueantes de iones Ca^{2+} para el tratamiento del dolor crónico.^[194] Estas piperacinas se consiguieron con sólo tres protocolos de aislamiento/purificación partiendo de materiales disponibles comercialmente^[181] y, por tanto, ofrece ventajas con respecto a los métodos tradicionales de síntesis, que requieren muchos protocolos de protección y desprotección.^[195]
- ✓ Se ha llevado a cabo la síntesis de α -aminoácidos que tras derivatización pueden aislarse como α -aminoésteres^[179] o α -aminoalcoholes.^[158]

IV. Objetivos y distribución de la Tesis Doctoral

Nuestro grupo de investigación ha venido desarrollando, desde hace tiempo, trabajos científicos centrados en la síntesis, la caracterización y el estudio de reactividad de los complejos *ansa*-monociclopentadienilo de metales del grupo 4 con dos puentes sililamido a partir de compuestos ciclopentadieno disililamino.^[196-202] El estudio de su actividad catalítica y su reactividad ha demostrado que los complejos $[M\{\eta^5-C_5H_3-1,3-[SiMe_2(\eta^1-N^tBu)]_2(CH_2Ph)\}]$ $M = Ti$ y Zr catalizan la polimerización de etileno y la copolimerización

de etileno/1-hexeno en presencia de MAO (metilaluminoxano). La presencia de un sólo grupo alquilo unido al centro metálico en el complejo implica que tras la abstracción de este grupo por el cocatalizador, el mecanismo de polimerización debe ser distinto al que sigue un catalizador tradicional Ziegler-Natta,^[203-207] mecanismo generalmente aceptado cuando se utilizan complejos metalloceno como sistemas precatalíticos. Estos resultados han permitido abrir una nueva línea de investigación en nuestro grupo de trabajo. Así, complejos díciclopentadienilo-sililamido de zirconio (que también forman especies catiónicas sin grupos alquilo) también catalizan la polimerización de olefinas al tratarlos con MAO.^[208] Resultados similares se han obtenido con complejos Co(I)-X (X = Me^[209] y Cl^[210]).

Estos catalizadores empleados en la polimerización de α -olefinas son análogos a los catalizadores de metales del grupo 4 empleados en la reacción de hidroaminación.^[76, 211-214] Por tanto, teniendo en cuenta lo descrito en la introducción y lo comentado anteriormente, al comenzar el trabajo experimental que fundamenta esta Tesis Doctoral, se propusieron los siguientes objetivos:

1. Estudiar la reactividad de los complejos disililamido ciclopentadienilo de titanio y zirconio $[M\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-[SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^i\text{Bu})_2\text{(Me)]}_2\text{(Me)}\}]$ M = Ti y Zr, previamente descritos en nuestro grupo de investigación con las aminas que serán empleadas, posteriormente, en las reacciones de hidroaminación. Las conclusiones de esta reactividad nos permitirán obtener evidencias experimentales acerca del mecanismo por el que pueden transcurrir dichas reacciones de hidroaminación.
2. Las reacciones del objetivo 1 nos llevarán a sintetizar derivados imido y amido de titanio y zirconio. La reactividad de estos complejos se estudiará frente a diversas moléculas orgánicas insaturadas como alquinos y heteroalquinos.
3. Estudiar el comportamiento de los complejos de geometría forzada de titanio y zirconio en reacciones de hidroaminación intermolecular de alquinos internos y terminales (alifáticos y aromáticos) con alquil- y arilaminas primarias. Se investigarán la actividad y la regioselectividad de estos procesos.
4. Estudiar el comportamiento de los complejos de geometría forzada de titanio y zirconio en reacciones de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos. Se investigará la actividad de estos procesos.
5. Caracterizar todos los compuestos obtenidos (complejos metálicos y productos orgánicos de las reacciones de hidroaminación) en la consecución de los objetivos anteriores tanto en disolución como en estado sólido aplicando las técnicas de estudio estructural habituales.
6. Realizar estudios cinéticos de las reacciones de hidroaminación para intentar proponer un mecanismo que aporte un mejor entendimiento del comportamiento de estos complejos como catalizadores en las reacciones de hidroaminación.

Esta Memoria de trabajo está constituida por una introducción y seis capítulos. La introducción recoge los fundamentos, los mecanismos (en función de la naturaleza del centro metálico, del ligando y de los sustratos de partida) y las aplicaciones de las reacciones de hidroaminación, intentando reflejar en este último caso la importancia de este tipo de reacciones catalíticas desde el punto de vista sintético.

Los tres capítulos siguientes están divididos, cada uno de ellos, en dos partes. Cada parte del capítulo se inicia con una breve introducción en la que se reflejan los antecedentes bibliográficos, ayudando a centrar el tema objeto de estudio, y se completa con la presentación y discusión de los resultados obtenidos, los cuales se detallarán a continuación:

- ✓ El capítulo 1 estudia la reactividad de los complejos metilo 1,3-bis[dimetilsilil(*tert*-butil)amido]-ciclopentadienilo de titanio y zirconio, cuyas síntesis serán brevemente explicadas, con las aminas empleadas en las reacciones de hidroaminación (*tert*-butilamina y 2,6-dimetilanilina). Estas reacciones nos permiten obtener complejos imido o amido de titanio y zirconio, los cuales se tratan de las especies catalíticamente activas en la reacción de hidroaminación: cicloadición [2+2] e inserción, respectivamente. Seguidamente, se describe la reactividad de las especies aisladas frente a aminas (2,6-dimetilanilina), alquinos (fenilacetileno y difenilacetileno) e isocianuros (*tert*-butil- y 2,6-dimetilfenilisocianuro) con el fin de establecer algún estudio comparativo y de aislar las especies más estables. Todo ello nos permite recoger evidencias experimentales acerca del mecanismo por el que pueden transcurrir las reacciones llevadas a cabo con estos precatalizadores. El capítulo también incluye la caracterización por RMN de las especies detectadas y aisladas en estos estudios de reactividad, así como la caracterización por rayos X de los cristales obtenidos.
- ✓ El capítulo 2 está dedicado al estudio del comportamiento de los complejos de geometría forzada de titanio y zirconio en la reacción de hidroaminación intermolecular de alquinos con aminas primarias. Primero, se incluye un estudio comparativo del comportamiento catalítico de los complejos neutros y catiónicos de titanio y zirconio en la reacción de hidroaminación intermolecular de 1-fenilpropino con *p*-toluidina, estableciendo cuál complejo presenta mejor actividad catalítica y optimizando las condiciones de reacción. Una vez establecido lo anterior, se completa el estudio de los procesos de hidroaminación intermolecular empleando una gran variedad de alquinos (internos y terminales con grupos arilos y alquilos) y una gran variedad de alquil- y arilaminas primarias, permitiéndonos estudiar el comportamiento del complejo de geometría forzada en estos procesos catalíticos, al modificar las propiedades tanto estéricas como electrónicas de los sustratos. Además, se estudia la regioselectividad de estas reacciones catalíticas y, por tanto, se comprueba si transcurren hacia la formación del producto de adición

Markovnikov o de adición anti-Markovnikov o de una mezcla de ambos. El capítulo se completa con los estudios cinéticos y de la reactividad encontrada entre los catalizadores y los sustratos, que posibilitan la elucidación de los mecanismos de reacción de hidroaminación intermolecular que siguen los catalizadores de metales del grupo 4 más activos.

- ✓ El capítulo 3 aborda el estudio del comportamiento de los complejos de titanio y zirconio en las reacciones de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos. El procedimiento es similar al capítulo anterior y por tanto, primero se muestra un estudio preliminar comparativo del comportamiento catalítico de los mismos complejos empleados anteriormente, en la reacción de hidroaminación intramolecular de 2,2-difenilpent-4-enamina. A continuación, se estudia el comportamiento frente a varios aminoalquenos, los cuales presentan modificaciones en la cadena del sustrato así como también, en el número y las propiedades estéricas y electrónicas de los sustituyentes *gem*-sustituidos en el aminoalqueno. Seguidamente, se describen los estudios cinéticos y mecanísticos que han permitido la elucidación de los mecanismos de la reacción de hidroaminación intramolecular. Además, se incluyen también los estudios cinéticos y mecanísticos de los catalizadores neutros y catiónico de magnesio, con el fin de establecer estudios comparativos, y cuyas síntesis y actividades en los procesos de hidroaminación intramolecular han sido descritas, previamente en nuestro grupo de investigación, por el doctor Carlos Gallegos Gómez.^[215]

El capítulo 4 describe las condiciones generales del trabajo experimental, las técnicas estructurales y de análisis empleadas para la identificación de los complejos obtenidos en los estudios de reactividad, así como de los productos obtenidos en las reacciones de hidroaminación. Además, se muestra una breve descripción del procedimiento general empleado para cada uno de los procesos catalíticos estudiados, así como de los estudios cinéticos y mecanísticos, incluyendo también las técnicas de caracterización empleadas en cada caso.

El capítulo 5 incluye un apartado de conclusiones, en el que se ponen de manifiesto las aportaciones más importantes extraídas de los resultados anteriormente detallados. El capítulo 6, presenta un resumen en inglés del trabajo descrito a lo largo de esta Memoria. La Memoria se completa con un apéndice que contiene una selección de espectros de RMN-¹H y -¹³C de los complejos y de los productos de hidroaminación aislados.

El trabajo de investigación recogido en esta Tesis Doctoral se ha publicado parcialmente y ha dado lugar a las siguientes aportaciones científicas:

- ✓ “Cyclopentadienyl-based Mg complexes in the intramolecular hydroamination of aminoalkenes: mechanistic evidence for cationic *versus* neutral magnesium derivatives” Carlos Gallegos, Ruth Camacho, Mercedes Valiente, Tomás Cuenca y Jesús Cano. *Catal. Sci. Technol.*, **2016**, 6, 5134-5143.

- ✓ “Disilylamido cyclopentadienyl titanium and zirconium complexes in hydroamination reactions”. Ruth Camacho, Tomás Cuenca, Jesús Cano, Lars Henrik Lühning, Sven Doye. EuCheMS International Organometallic Conference XXII. EuCOMC 2017, Amsterdam (Holanda), 9-13 de Julio de 2017.

Además, una parte del trabajo expuesto en los capítulos 2 y 3 (principalmente la parte de catálisis), se realizó durante los tres meses de estancia (Septiembre-Diciembre de 2016) en Alemania en “*Institut für Chemie, Universität Oldenburg*” bajo la supervisión del Prof. Dr. Sven Doye.

V. Bibliografía

1. Rothenberg, G., *Catalysis Concepts and Green Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
2. Anastas, P.; Eghbali, N., *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 301.
3. Togni, A.; Grützmacher, H., *Catalytic Heterofunctionalization: From Hydroamination to Hydrozirconization*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
4. Ananikov, V. P.; Tanaka, M., *Hydrofunctionalization*, Springer, Heidelberg, **2013**.
5. Müller, T. E.; Beller, M., *Chem. Rev.* **1998**, 98, 675.
6. Brunet, J. J.; Neibecker, D., en: *Catalytic Heterofunctionalization: From Hydroamination to Hydrozirconization* (Eds.: Togni, A.; Grützmacher, H.), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, 91.
7. Pohlki, F.; Doye, S., *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 104.
8. Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M., *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3079.
9. Hultzs, K. C., *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1819.
10. Hultzs, K. C., *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 367.
11. Severin, R.; Doye, S., *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1407.
12. Müller, T. E.; Hultzs, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M., *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3795.
13. Dzhemilev, U. M.; Tolstikov, G. A.; Khusnutdinov, R. I., *Russ. J. Organ. Chem.* **2009**, 45, 957.
14. Hartwig, J. F.; Collman, J. P., *Organotransition metal chemistry: from bonding to catalysis*, University Science Books Sausalito, CA, California, **2010**.
15. Reznichenko, A. L.; Hultzs, K. C., en: *Hydrofunctionalization* (Eds.: Ananikov, V. P.; Tanaka, M.), Springer, Heidelberg, **2013**, Vol. 43, 51.
16. Nishina, N.; Yamamoto, Y., en: *Hydrofunctionalization* (Eds.: Ananikov, V. P.; Tanaka, M.), Springer, Heidelberg, **2013**, Vol. 43, 115.
17. Hannedouche, J.; Schulz, E., *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 4972.
18. Reznichenko, A. L.; Nawara-Hultzs, A. J.; Hultzs, K. C., en: *Stereoselective Formation of Amines* (Eds.: Li, W.; Zhang, X.), Springer, Heidelberg, **2014**, Vol. 343, 191.
19. Yim, J. C. H.; Schafer, L. L., *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6825.
20. Lawrence, S. A., *Amines: synthesis, properties and applications*, Cambridge University Press, Cambridge, UK, **2004**.
21. Lindsley, C. W., *ACS Chem. Neurosci.* **2013**, 4, 905.
22. Bowman, W. R.; Stephenson, P. T.; Young, A. R., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5623.
23. Yanada, R.; Obika, S.; Kono, H.; Takemoto, Y., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3822.
24. Nugent, T. C.; El-Shazly, M., *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 753.

25. Patil, R. D.; Adimurthy, S., *Asian J. Org. Chem.* **2013**, 2, 726.
26. Cook, A. G., *Enamines: Synthesis, Structure, and Reactions*, Dekker, New York, **1988**.
27. Dyke, S. F., *The Chemistry of Enamines*, Cambridge University Press, Cambridge, UK, **1973**.
28. Caine, D., en: *Comp. Org. Synth.* (Eds.: Trost, B. M.; Fleming, I.), Pergamon, Oxford, UK, **1991**, 1.
29. Salvatore, R. N.; Yoon, C. H.; Jung, K. W., *Tetrahedron* **2001**, 57, 7785.
30. Benson, S. W., *Thermochemical kinetics. Methods for the estimation of thermochemical data and rate parameters*, Wiley, New York, **1976**.
31. Steinborn, D.; Taube, R., *Z. Chem.* **1986**, 26, 349.
32. Roundhill, D. M., *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1.
33. Pedley, J. B., *Thermochemical data and structures of organic compounds*, TRC Data series, Thermodynamics Research Center, CRC Press, Texas, **1994**, Vol. 1.
34. Koch, H. F.; Girard, L. A.; Roundhill, D. M., *Polyhedron* **1999**, 18, 2275.
35. Taube, R., en: *Applied homogeneous catalysis with organometallic compounds* (Eds.: Cornils, B.; Herrmann, W. A.), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, 513.
36. Johns, A. M.; Sakai, N.; Ridder, A.; Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9306.
37. Hong, S.; Marks, T. J., *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 673.
38. Bytschkov, I.; Doye, S., *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 935.
39. Doye, S., *Synlett* **2004**, 2004, 1653.
40. Odom, A. L., *Dalton Trans.* **2005**, 225.
41. Müller, T. E.; Grosche, M.; Herdtweck, E.; Pleier, A. K.; Walter, E.; Yan, Y. K., *Organometallics* **2000**, 19, 170.
42. Brunet, J. J.; Chu, N. C.; Rodriguez-Zubiri, M., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 4711.
43. Hesp, K. D.; Stradiotto, M., *ChemCatChem* **2010**, 2, 1192.
44. Bernoud, E.; Lepori, C.; Mellah, M.; Schulz, E.; Hannedouche, J., *Catal. Sci. Technol.* **2015**, 5, 2017.
45. Crimmin, M. R.; Casely, I. J.; Hill, M. S., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2042.
46. Pawlikowski, A. V.; Ellern, A.; Sadow, A. D., *Inorg. Chem.* **2009**, 48, 8020.
47. Dunne, J. F.; Fulton, D. B.; Ellern, A.; Sadow, A. D., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 17680.
48. Zhang, X.; Emge, T. J.; Hultzs, K. C., *Organometallics* **2010**, 29, 5871.
49. Brinkmann, C.; Barrett, A. G. M.; Hill, M. S.; Procopiou, P. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 2193.
50. Hild, F.; Dagorne, S., *Organometallics* **2012**, 31, 1189.
51. Liu, B.; Roisnel, T.; Carpentier, J. F.; Sarazin, Y., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4943.

52. Seayad, J.; Tillack, A.; Hartung, C. G.; Beller, M., *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 795.
53. Roesky, P. W.; Müller, T. E., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2708.
54. Aillaud, I.; Collin, J.; Hannedouche, J.; Schulz, E., *Dalton Trans.* **2007**, 5105.
55. Zi, G., *Dalton Trans.* **2009**, 9101.
56. Reznichenko, A. L.; Hultsch, K. C., en: *Chiral amine synthesis: methods, developments and applications* (Ed.: Nugent, T. C.), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, 341.
57. Hannedouche, J.; Collin, J.; Trifonov, A.; Schulz, E., *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 255.
58. Zi, G., *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 68.
59. Walsh, P. J.; Baranger, A. M.; Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1708.
60. Baranger, A. M.; Walsh, P. J.; Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2753.
61. Walsh, P. J.; Hollander, F. J.; Bergman, R. G., *Organometallics* **1993**, 12, 3705.
62. Lee, S. Y.; Bergman, R. G., *Tetrahedron* **1995**, 51, 4255.
63. Polse, J. L.; Andersen, R. A.; Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13405.
64. Pohlki, F.; Doye, S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2305.
65. Straub, B. F.; Bergman, R. G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4632.
66. Tobisch, S., *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 4884.
67. Ward, B. D.; Maise-François, A.; Mountford, P.; Gade, L. H., *Chem. Commun.* **2004**, 704.
68. Selby, J. D.; Schulten, C.; Schwarz, A. D.; Stasch, A.; Clot, E.; Jones, C.; Mountford, P., *Chem. Commun.* **2008**, 5101.
69. Weitershaus, K.; Ward, B. D.; Kubiak, R.; Müller, C.; Wadepohl, H.; Doye, S.; Gade, L. H., *Dalton Trans.* **2009**, 4586.
70. Kim, H.; Lee, P. H.; Livinghouse, T., *Chem. Commun.* **2005**, 5205.
71. Bexrud, J. A.; Beard, J. D.; Leitch, D. C.; Schafer, L. L., *Org. Lett.* **2005**, 7, 1959.
72. Müller, C.; Koch, R.; Doye, S., *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 10430.
73. Stubbert, B. D.; Marks, T. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6149.
74. Majumder, S.; Odom, A. L., *Organometallics* **2008**, 27, 1174.
75. Leitch, D. C.; Payne, P. R.; Dunbar, C. R.; Schafer, L. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 18246.
76. Leitch, D. C.; Turner, C. S.; Schafer, L. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6382.
77. Gribkov, D. V.; Hultsch, K. C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5542.
78. Knight, P. D.; Munslow, I.; O'Shaughnessy, P. N.; Scott, P., *Chem. Commun.* **2004**, 894.
79. Tobisch, S., *Dalton Trans.* **2006**, 4277.

80. Gagné, M. R.; Marks, T. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4108.
81. Gagné, M. R.; Stern, C. L.; Marks, T. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 275.
82. Motta, A.; Lanza, G.; Fragalà, I. L.; Marks, T. J., *Organometallics* **2004**, 23, 4097.
83. Ryu, J. S.; Li, G. Y.; Marks, T. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12584.
84. Ates, A.; Quinet, C., *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1623.
85. Crimmin, M. R.; Arrowsmith, M.; Barrett, A. G. M.; Casely, I. J.; Hill, M. S.; Procopiou, P. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9670.
86. Arrowsmith, M.; Crimmin, M. R.; Barrett, A. G. M.; Hill, M. S.; Kociok-Köhn, G.; Procopiou, P. A., *Organometallics* **2011**, 30, 1493.
87. Koller, J.; Bergman, R. G., *Chem. Commun.* **2010**, 4577.
88. Müller, T. E., *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5961.
89. Müller, T. E.; Pleier, A. K., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 583.
90. Lappert, M.; Protchenko, A.; Power, P.; Seeber, A., *Metal amide chemistry*, Wiley, Chichester, **2009**.
91. Cowan, R. L.; Trogler, W. C., *Organometallics* **1987**, 6, 2451.
92. Cowan, R. L.; Trogler, W. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4750.
93. Tsipis, C. A.; Kefalidis, C. E., *Organometallics* **2006**, 25, 1696.
94. Beller, M.; Eichberger, M.; Trauthwein, H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 2225.
95. Beller, M.; Trauthwein, H.; Eichberger, M.; Breindl, C.; Müller, T. E., *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1121.
96. Beller, M.; Trauthwein, H.; Eichberger, M.; Breindl, C.; Herwig, J.; Müller, T. E.; Thiel, O. R., *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1306.
97. Casalnuovo, A. L.; Calabrese, J. C.; Milstein, D., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6738.
98. Zhao, J.; Goldman, A. S.; Hartwig, J. F., *Science* **2005**, 307, 1080.
99. Sappa, E.; Milone, L., *J. Organomet. Chem.* **1973**, 61, 383.
100. Liu, G.; Stahl, S. S., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6328.
101. Panunzi, A.; Paiaro, G., *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 4843.
102. Panunzi, A.; De Renzi, A.; Paiaro, G., *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 3488.
103. Pedone, C.; Benedetti, E., *J. Organomet. Chem.* **1971**, 29, 443.
104. Müller, T. E.; Berger, M.; Grosche, M.; Herdtweck, E.; Schmidtchen, F. P., *Organometallics* **2001**, 20, 4384.
105. Senn, H. M.; Blöchl, P. E.; Togni, A., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4098.
106. Su, R. Q.; Müller, T. E., *Tetrahedron* **2001**, 57, 6027.
107. Seul, J. M.; Park, S., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 1153.
108. Li, X.; Chianese, A. R.; Vogel, T.; Crabtree, R. H., *Org. Lett.* **2005**, 7, 5437.

109. Kawatsura, M.; Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9546.
110. Brunet, J. J.; Cadena, M.; Chu, N. C.; Diallo, O.; Jacob, K.; Mothes, E., *Organometallics* **2004**, 23, 1264.
111. Karshtedt, D.; Bell, A. T.; Tilley, T. D., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12640.
112. Penzien, J.; Haeßner, C.; Jentys, A.; Köhler, K.; Müller, T. E.; Lercher, J. A., *J. Catal.* **2004**, 221, 302.
113. Zhang, J.; Yang, C. G.; He, C., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1798.
114. Besson, L.; Goré, J.; Cazes, B., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3857.
115. Al-Masum, M.; Meguro, M.; Yamamoto, Y., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6071.
116. Meguro, M.; Yamamoto, Y., *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5421.
117. Minami, T.; Okamoto, H.; Ikeda, S.; Tanaka, R.; Ozawa, F.; Yoshifuji, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4501.
118. Löber, O.; Kawatsura, M.; Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4366.
119. Johns, A. M.; Utsunomiya, M.; Incarvito, C. D.; Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1828.
120. Sakai, N.; Ridder, A.; Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8134.
121. Pawlas, J.; Nakao, Y.; Kawatsura, M.; Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3669.
122. Kadota, I.; Shibuya, A.; Lutete, L. M.; Yamamoto, Y., *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4570.
123. Lutete, L. M.; Kadota, I.; Yamamoto, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1622.
124. Bajracharya, G. B.; Huo, Z.; Yamamoto, Y., *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4883.
125. Nettekoven, U.; Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1166.
126. Utsunomiya, M.; Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14286.
127. Vo, L. K.; Singleton, D. A., *Org. Lett.* **2004**, 6, 2469.
128. Muetterties, E. L.; Bleeke, J. R.; Wucherer, E. J.; Albright, T., *Chem. Rev.* **1982**, 82, 499.
129. Utsunomiya, M.; Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2702.
130. Takaya, J.; Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5756.
131. Tokunaga, M.; Eckert, M.; Wakatsuki, Y., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3222.
132. Zhang, Z.; Schafer, L. L., *Org. Lett.* **2003**, 5, 4733.
133. Luo, Y.; Li, Z.; Li, C. J., *Org. Lett.* **2005**, 7, 2675.
134. Liu, X. Y.; Ding, P.; Huang, J. S.; Che, C. M., *Org. Lett.* **2007**, 9, 2645.
135. Zhang, Z.; Leitch, D. C.; Lu, M.; Patrick, B. O.; Schafer, L. L., *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 2012.
136. Liu, X. Y.; Che, C. M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3805.

137. Zhou, Y.; Feng, E.; Liu, G.; Ye, D.; Li, J.; Jiang, H.; Liu, H., *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7344.
138. Liu, X. Y.; Che, C. M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2367.
139. Enomoto, T.; Girard, A. L.; Yasui, Y.; Takemoto, Y., *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9158.
140. Zeng, X.; Frey, G. D.; Kinjo, R.; Donnadieu, B.; Bertrand, G., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8690.
141. Patil, N. T.; Kavthe, R. D.; Raut, V. S.; Reddy, V. V. N., *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6315.
142. Patil, N. T.; Kavthe, R. D.; Shinde, V. S.; Sridhar, B., *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3371.
143. Robinson, B., *Chem. Rev.* **1963**, 63, 373.
144. Robinson, B., *Chem. Rev.* **1969**, 69, 227.
145. Siebeneicher, H.; Bytschkov, I.; Doye, S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3042.
146. Khedkar, V.; Tillack, A.; Michalik, M.; Beller, M., *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3123.
147. Ackermann, L.; Born, R., *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9541.
148. Ackermann, L., *Org. Lett.* **2005**, 7, 439.
149. Kaspar, L. T.; Ackermann, L., *Tetrahedron* **2005**, 61, 11311.
150. Ackermann, L.; Althammer, A., *Synlett* **2006**, 2006, 3125.
151. Zhang, Y.; Donahue, J. P.; Li, C. J., *Org. Lett.* **2007**, 9, 627.
152. Alex, K.; Tillack, A.; Schwarz, N.; Beller, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2304.
153. Ackermann, L.; Sandmann, R.; Kondrashov, M. V., *Synlett* **2009**, 2009, 1219.
154. Ackermann, L.; Barfuesser, S.; Potukuchi, H. K., *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1064.
155. Pews-Davtyan, A.; Tillack, A.; Schmöle, A. C.; Ortinau, S.; Frech, M. J.; Rolfs, A.; Beller, M., *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 1149.
156. Patil, N. T.; Konala, A., *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6831.
157. Ackermann, L.; Song, W.; Sandmann, R., *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 195.
158. Yim, J. C. H.; Bexrud, J. A.; Ayinla, R. O.; Leitch, D. C.; Schafer, L. L., *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 2015.
159. Zhang, W.; Werness, J. B.; Tang, W., *Org. Lett.* **2008**, 10, 2023.
160. Gräbe, K.; Zwafelink, B.; Doye, S., *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5565.
161. Ramanathan, B.; Keith, A. J.; Armstrong, D.; Odom, A. L., *Org. Lett.* **2004**, 6, 2957.
162. Robinson, R. S.; Dovey, M. C.; Gravestock, D., *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 505.
163. Lavallo, V.; Frey, G. D.; Donnadieu, B.; Soleilhavoup, M.; Bertrand, G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5224.
164. Zheng, Q.; Hua, R., *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4512.
165. Chen, Z.; Zhu, J.; Xie, H.; Li, S.; Wu, Y.; Gong, Y., *Org. Lett.* **2010**, 12, 4376.
166. Alex, K.; Tillack, A.; Schwarz, N.; Beller, M., *Org. Lett.* **2008**, 10, 2377.

167. McGrane, P. L.; Livinghouse, T., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1323.
168. McGrane, P. L.; Livinghouse, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11485.
169. Trost, B. M.; Fandrick, D. R., *Org. Lett.* **2005**, 7, 823.
170. Patil, N. T.; Pahadi, N. K.; Yamamoto, Y., *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2101.
171. Mujahidin, D.; Doye, S., *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2689.
172. Perl, N. R.; Ide, N. D.; Prajapati, S.; Perfect, H. H.; Durón, S. G.; Gin, D. Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1802.
173. Iska, V. B. R.; Verdolino, V.; Wiest, O.; Helquist, P., *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1325.
174. Wang, C.; Sperry, J., *Org. Lett.* **2011**, 13, 6444.
175. Ogata, T.; Kimachi, T.; Yamada, K.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K., *Heterocycles* **2012**, 86, 469.
176. Wang, C.; Sperry, J., *Synlett* **2012**, 23, 1824.
177. Cao, C.; Shi, Y.; Odom, A. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2880.
178. Cao, C.; Li, Y.; Shi, Y.; Odom, A. L., *Chem. Commun.* **2004**, 2002.
179. Lee, A. V.; Schafer, L. L., *Synlett* **2006**, 18, 2973.
180. Lee, A. V.; Sajitz, M.; Schafer, L. L., *Synthesis* **2009**, 1, 97.
181. Zhai, H.; Borzenko, A.; Lau, Y. Y.; Ahn, S. H.; Schafer, L. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 12219.
182. Patil, N. T.; Singh, V., *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 419.
183. Sainsbury, M., *Heterocyclic Chemistry*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2001**.
184. Sundberg, R. J., en: *Comprehensive heterocyclic chemistry* (Eds.: Katritzky, A. R.; Rees, C. W.), Pergamon, Oxford, **1984**, Vol. 4, 313.
185. Joule, J. A., en: *Science and Synthesis, Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations, Fused Five-Membered Heteroarenes with One Heteroatom* (Ed.: Thomas, E. J.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2000**, Vol. 10, 361.
186. Cockell, C. S.; Knowland, J., *Biol. Rev.* **1999**, 74, 311.
187. Siezen, R. J., *Microb. Biotechnol.* **2011**, 4, 1.
188. Balskus, E. P.; Case, R. J.; Walsh, C. T., *FEMS Microbiol. Ecol.* **2011**, 77, 322.
189. Gao, Q.; Garcia-Pichel, F., *Nat. Rev. Microbiol.* **2011**, 9, 791.
190. O'Hagan, D., *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 435.
191. Schwartz, R. E.; Liesch, J.; Hensens, O.; Zitano, L.; Honeycutt, S.; Garrity, G.; Fromtling, R. A.; Onishi, J.; Monaghan, R., *J. Antibiot.* **1988**, 41, 1774.
192. Johnson, J. H.; Phillipson, D. W.; Kahle, A. D., *J. Antibiot.* **1989**, 42, 1184.
193. Sandhu, J. S.; Sain, B., *Heterocycles* **1987**, 26, 777.

194. Zamponi, G. W.; Feng, Z. P.; Zhang, L.; Pajouhesh, H.; Ding, Y.; Belardetti, F.; Pajouhesh, H.; Dolphin, D.; Mitscher, L. A.; Snutch, T. P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 6467.
195. Teixidó, M.; Zurita, E.; Malakoutikhah, M.; Tarragó, T.; Giralt, E., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11802.
196. Cano, J.; Royo, P.; Lanfranchi, M.; Pellinghelli, M. A.; Tiripicchio, A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2495.
197. Santamaría, D.; Cano, J.; Royo, P.; Mosquera, M. E. G.; Cuenca, T.; Frutos, L. M.; Castaño, O., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5828.
198. Cano, J.; Sudupe, M.; Royo, P.; Mosquera, M. E. G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7572.
199. Sudupe, M.; Cano, J.; Royo, P.; Mosquera, M. E. G.; Frutos, L. M.; Castaño, O., *Organometallics* **2009**, 29, 263.
200. Cano, J.; Sudupe, M.; Royo, P.; Mosquera, M. E. G., *Organometallics* **2005**, 24, 2424.
201. Cano, J.; Sudupe, M.; Royo, P., *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 4448.
202. Sudupe, M.; Cano, J.; Royo, P.; Herdtweck, E., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3074.
203. Ziegler, K.; Holzkamp, E.; Breil, H.; Martin, H., *Angew. Chem.* **1955**, 67, 541.
204. Natta, G., *J. Polym. Sci.* **1955**, 16, 143.
205. Cossee, P., *J. Catal.* **1964**, 3, 80.
206. Arlman, E. J., *J. Catal.* **1964**, 3, 89.
207. Arlman, E. J.; Cossee, P., *J. Catal.* **1964**, 3, 99.
208. Jin, J.; Wilson, D. R.; Chen, E. Y. X., *Chem. Commun.* **2002**, 708.
209. Humphries, M. J.; Tellmann, K. P.; Gibson, V. C.; White, A. J. P.; Williams, D. J., *Organometallics* **2005**, 24, 2039.
210. Steffen, W.; Blömker, T.; Kleigrew, N.; Kehr, G.; Fröhlich, R.; Erker, G., *Chem. Commun.* **2004**, 1188.
211. Mukherjee, A.; Nembenna, S.; Sen, T. K.; Sarish, S. P.; Ghorai, P. K.; Ott, H.; Stalke, D.; Mandal, S. K.; Roesky, H. W., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3968.
212. Gehrman, T.; Scholl, S. A.; Fillol, J. L.; Wadepohl, H.; Gade, L. H., *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 3925.
213. Manna, K.; Xu, S.; Sadow, A. D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1865.
214. Allan, L. E. N.; Clarkson, G. J.; Fox, D. J.; Gott, A. L.; Scott, P., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15308.
215. Gallegos, C., *Tesis doctoral* **2015**, Universidad de Alcalá.

Capítulo 1

- ✓ *PORTE I: REACTIVIDAD DE LOS COMPLEJOS METÁLICOS FRENTE A AMINAS. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS ACTIVOS EN REACCIONES DE HIDROAMINACIÓN.*
- ✓ *PORTE II: REACTIVIDAD DEL COMPLEJO TERC-BUTILIMIDO DE TITANIO 6 FRENTE A MOLÉCULAS ORGÁNICAS INSATURADAS.*

***PARTI I: REACTIVIDAD DE LOS COMPLEJOS METÁLICOS FRENTI A
AMINAS. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS ACTIVOS EN REACCIONES
DE HIDROAMINACIÓN.***

En esta primera parte del capítulo 1, se recoge el primer objetivo de este trabajo de investigación y, por tanto, se estudia la reactividad de los complejos metilo 1,3-bis[dimetilsilil(*terc*-butil)amido]-ciclopentadienilo de titanio y zirconio, los cuales se tratan de complejos de doble geometría forzada, con las aminas empleadas en las reacciones de hidroaminación (*terc*-butilamina y 2,6-dimetilanilina), para recoger alguna evidencia experimental acerca del mecanismo por el que pueden transcurrir las reacciones en las que participan estos complejos precatalíticos.

Como se ha comentado en el capítulo de introducción general, la reacción de hidroaminación catalítica de alquenos y alquinos mediada por complejos de metales del grupo 4 puede transcurrir principalmente mediante dos mecanismos: el mecanismo de inserción y el mecanismo de cicloadición [2+2]. Hay una etapa en cada uno de ellos que les diferencia con claridad. En el primero, la inserción de la olefina o del alquino en un enlace metal-amido (M-N) (Esquema 6, capítulo Introducción general) y en el segundo la cicloadición [2+2] entre un enlace metal-imido (M=N) y un enlace C=C o C≡C (Esquema 5, etapa B, capítulo Introducción general).^[1-9]

De este modo, la reacción del complejo precatalítico $[M\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]_2\}(\text{Me})]$ M = Ti o Zr con la respectiva amina, conducirá a la especie catalíticamente activa en la reacción de hidroaminación, el complejo imido o amido de titanio o zirconio. Además, estos estudios de reactividad permitirán, así mismo, sintetizar nuevos compuestos, de los que también se estudiará su comportamiento químico y estructural. Los resultados de estos estudios permitirán comprender la influencia del metal, así como la influencia de las propiedades estéricas y electrónicas de la amina empleada en las reacciones estudiadas.

Esta primera parte del capítulo se inicia con unos antecedentes bibliográficos que recogen la importancia, los métodos de síntesis y la diversidad de los complejos de geometría forzada. A continuación, se incluyen la presentación y discusión de los resultados obtenidos en nuestros estudios sintéticos, de caracterización y de reactividad. En este apartado se incluirá la síntesis del precursor ciclopentadieno $\text{C}_5\text{H}_4[\text{SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})]_2$ y de los complejos de doble geometría forzada $[M\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]_2\}(\text{Me})]$ M = Ti y Zr.

I.I.1. *Antecedentes bibliográficos*

Como se ha comentado en el capítulo de introducción general (en el apartado de objetivos), para catalizar las reacciones de hidroaminación de alquenos y alquinos con complejos de metales del grupo 4, se han usado catalizadores similares a los empleados en la polimerización de α -olefinas,^[10] en concreto, los complejos de geometría forzada (CGC).^[11, 12] Se tratan de catalizadores homogéneos que se desarrollaron como alternativa a los catalizadores homogéneos basados en el complejo *ansa*-metalloceno descritos por Brintzinger (Figura 1, **A**).^[13-19] Estos sistemas catalíticos se desarrollan a partir del complejo *ansa*-ciclopentadienilsililamido cuyo ligando fue desarrollado inicialmente por Bercaw en 1990 para la síntesis de complejos organometálicos de escandio (Figura 1, **B**)^[20-22] y su uso como catalizadores en la polimerización de olefinas, y más tarde, Okuda publicó la síntesis del primer complejo *ansa*-ciclopentadienilsililamido de un metal del grupo 4 (Figura 1, **C**).^[23] Los ejemplos **B** y **C** de la figura 1 se pueden entender como contruados a partir de la estructura de la disposición **A**, mediante la sustitución de uno de los anillos ciclopentadienilo por un grupo alquilamido. Como consecuencia de esta disposición, los complejos CGC, tipo *ansa*-ciclopentadienilsililamido presentan algunas características importantes que conviene mencionar:^[11, 24-28]

- ✓ Los derivados de metales del grupo 4 se tratan de sistemas de 14 electrones con centros metálicos más ácidos y, por tanto, más reactivos que sus predecesores, los derivados metalloceno que son complejos de 16 electrones. Por otro lado, la presencia del grupo amido mejora la estabilidad del centro metálico por donación de la densidad electrónica π respecto de los derivados monociclopentadienilo.
- ✓ Disminuye la congestión estérica en el entorno del metal debido al menor requerimiento del grupo alquilamido. Esto se refleja en los valores encontrados para el ángulo de enlace Cg-M-N (Cg = centroide del anillo ciclopentadienilo) en compuestos *ansa*-ciclopentadienilsililamido los cuales son 25-30° menores que el valor del ángulo Cg-M-Cg en derivados análogos *ansa*-metalloceno. Este efecto supone una apertura de su ángulo complementario y, por tanto, el espacio de la esfera de coordinación, que en los complejos de geometría forzada queda libre para que los reactivos se acerquen al centro metálico, es mayor que en los sistemas metalloceno.

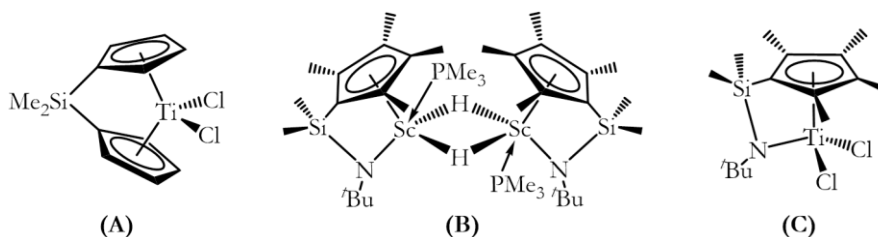


Figura 1: Ejemplos de complejo *ansa*-metalloceno (**A**)^[13-19] y CGC (**B**)^[20-22] y **C**)^[23].

Estas características tanto estéricas como electrónicas de los complejos de geometría forzada hacen que sean muy importantes por dos aspectos: su coordinación proporciona sistemas activos en procesos de polimerización de α -olefinas y copolimerización de etileno con diferentes olefinas y son sistemas estables frente a condiciones drásticas de reacción como elevadas temperaturas. Por ejemplo, los complejos CGC mantienen su estructura por encima de los 160 °C, mientras que los complejos metalloceno de titanio se desactivan por reducción a especies de Ti(III) en las mismas condiciones.^[25, 27, 29-32]

I.I.1.1. Estrategias sintéticas descritas para la formación de complejos de geometría forzada:

En las últimas décadas se han establecido numerosas rutas sintéticas para la construcción de complejos CGC. De forma general, las podemos clasificar en las siguientes categorías:^[11, 12]

- A. Desprotonación del ligando y reacción de metátesis.
- B. Uso del derivado metálico como agente desprotonante.
- C. Empleo del complejo organometálico como producto de partida.

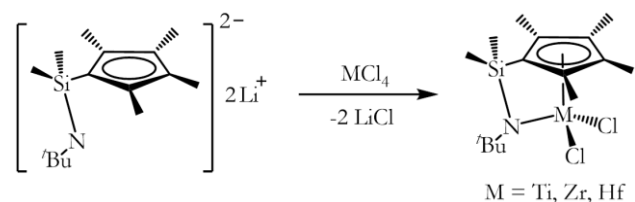
I.I.1.1.A. Desprotonación del ligando y metátesis:

Este protocolo sintético se basa en la preparación de un reactivo derivado del precursor deseado, el cual actúa como agente de transferencia del ligando al metal. Dicho reactivo puede ser: a) compuesto iónico, en forma de sal metalada, preparado en una reacción ácido-base en la que el precursor neutro se hace reaccionar con un agente desprotonante (Li^nBu , LiMe , NaH , KH , MgClR); o bien b) compuesto covalente, en forma de un derivado trialquilsililo, el cual a su vez se sintetiza en una reacción adicional entre el agente aniónico con trialquilclorosilano. Por último, la reacción de metátesis del agente de transferencia del ligando con un haloderivado metálico homoléptico (MX_4) u heteroléptico (MR_2X_2) da lugar al correspondiente complejo organometálico deseado.

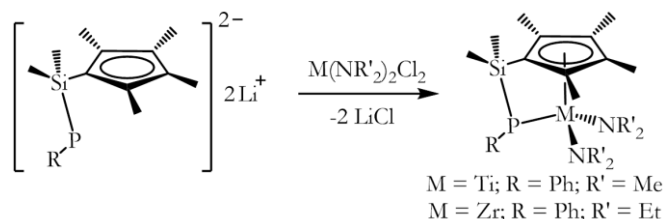
a) Reactivo con enlace iónico:

En este caso, se pueden considerar dos vías de reacción en donde la diferencia entre ellas radica en el hecho de si la sal metalada utilizada como reactivo de transferencia del ligando se aísla en un paso previo o bien, se genera “*in situ*” en presencia o no de exceso de agente desprotonante.

- ✓ Con aislamiento del compuesto iónico: Una vez aislada la sal metalada se hace reaccionar con un complejo homoléptico como, por ejemplo, el tetrahaluro metálico (MCl_4), o un complejo heteroléptico como el dialquildicloruro (MR_2Cl_2) o diamidodicloruro ($\text{M}(\text{NR}_2)_2\text{Cl}_2$), siendo aislados complejos organometálicos cloro, alquilo o amido, respectivamente (Esquema 1).



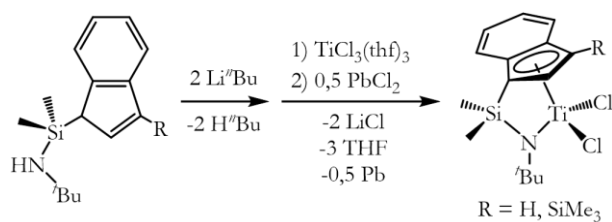
Derivado metálico homoléptico^[23]



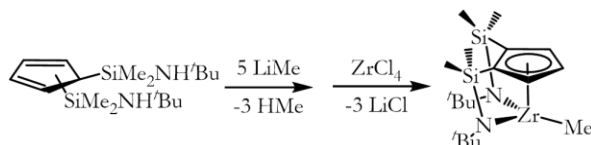
Derivado metálico heteroléptico^[33]

Esquema 1: Reacción de metátesis entre el agente aniónico y un derivado metálico homoléptico^[23] u heteroléptico.^[33]

- ✓ Sin aislamiento del compuesto iónico: El intermedio aniónico preparado “*in situ*” y sin aislamiento previo, se hace reaccionar con el haluro metálico en presencia o no de exceso de agente desprotonante. El número de equivalentes de base añadidos determina la naturaleza del derivado organometálico final. De este modo, al añadir los equivalentes de base necesarios para generar la sal metalada del ligando, es posible aislar un derivado cloro, mientras que si se emplea un exceso de agente desprotonante se accede directamente al derivado alquilo correspondiente. En este último caso, el exceso del reactivo, que actúa primero como base frente al precursor neutro del ligando, lo hace como nucleófilo frente al complejo cloro formado tras la adición del haluro metálico al medio de reacción en el que se prepara el ligando aniónico (Esquema 2).



Síntesis del derivado cloro^[34]

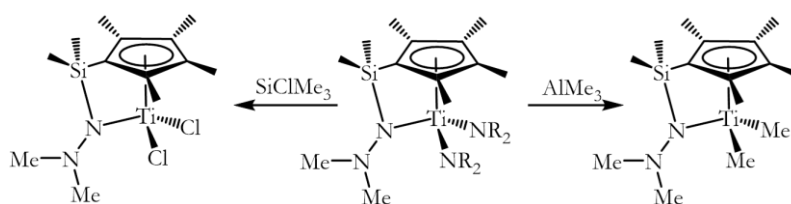


Síntesis del derivado alquilo^[35]

Esquema 2: Síntesis de los derivados cloro^[34] y alquilo^[35] a partir del ligando aniónico generado “*in situ*”.

El principal inconveniente que presenta el empleo de derivados metálicos amido en las reacciones de metátesis es que conducen a la formación de los complejos amido, los

cuales no suelen considerarse como productos de gran interés desde un punto de vista catalítico. A pesar de que la reactividad de los complejos amido de metales de transición ha sido ampliamente estudiada, no presentan una gran versatilidad como lo muestran los derivados halo y no permiten el acceso a un elevado número de complejos organometálicos de interés catalítico. Por tanto, en muchos de los casos, se requiere una etapa adicional de transformación del derivado amido en el correspondiente derivado cloro. Los agentes clorantes que se suelen utilizar para dicho fin pueden ser próticos (HCl o NEt_3HCl) o no próticos (SiClMe_3).^[36] Además, se puede transformar el enlace M-NR_2 directamente en otro M-Me por medio del tratamiento del derivado amido con AlMe_3 (Esquema 3).^[36]

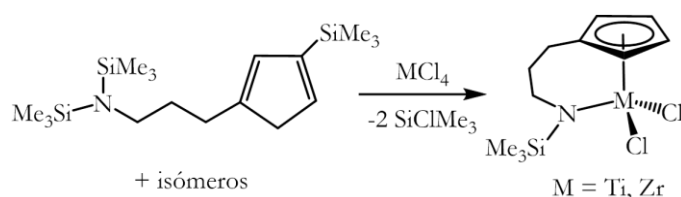


Esquema 3: Transformación del complejo amido en derivados cloro o alquilo.^[36]

Una desventaja del uso del compuesto iónico como agente que transfiere el ligando, es la eliminación de LiCl el cual se forma como subproducto de la reacción y esto hace que sea necesario el tratamiento posterior del bruto de la reacción para su separación.

6) *Reactivo con enlace covalente:*

En esta vía sintética, la reacción de metátesis para dar el complejo organometálico deseado, tiene lugar entre el derivado trialquilsililo del ligando que se pretende transferir al metal y el haluro del metal correspondiente. El derivado trialquilsililo se prepara previamente por medio de la reacción de una sal metalada del precursor neutro con SiClMe_3 . La reacción de metátesis es un proceso irreversible en la que se forma SiClMe_3 como subproducto, que puede ser eliminado con facilidad (Esquema 4).



Esquema 4: Reacción de metátesis entre el derivado trialquilsililo y el haluro de metal.^[37, 38]

I.I.1.1.B. Uso del derivado metálico como agente desprotonante:

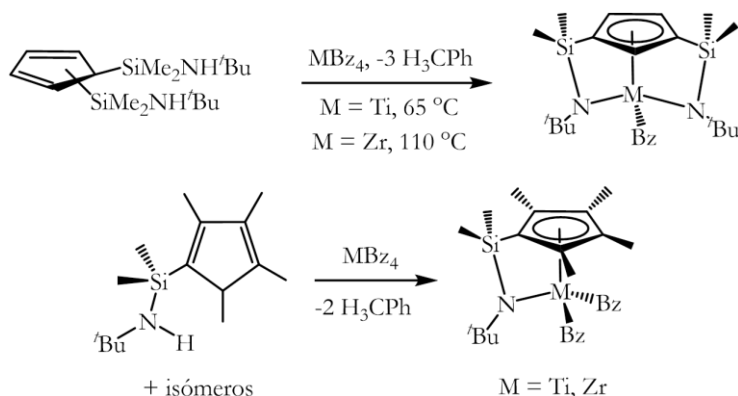
Esta metodología sintética se basa en el empleo de un derivado metálico que presenta sustituyentes básicos capaces de provocar la desprotonación del precursor del ligando. La incorporación del anillo ciclopentadienilo a la esfera de coordinación del metal conduce a la eliminación simultánea del ligando básico como subproducto protonado. Los sustituyentes básicos que se utilizan más frecuentemente son ligandos alquilo, en derivados del tipo $\text{MR}_n\text{Cl}_{4-n}$, y amido, en derivados del tipo $\text{M}(\text{NR}_2)_n\text{Cl}_{4-n}$, aunque

también se pueden usar derivados cloruro MCl_4 como reactivo de partida adicionando al medio NEt_3 ; de este modo, la reacción transcurre con eliminación de alcano, amina o HCl asistida por NEt_3 , respectivamente.

a) Eliminación de alcano:

Al emplear como base un reactivo del tipo MR_nCl_{4-n} la naturaleza del complejo obtenido, cloro o alquilo, dependerá de la cantidad de sustituyentes alquilo iniciales. De este modo, un derivado heteroléptico dialquildicloruro da lugar a un complejo cloro mientras que al emplear un derivado homoléptico tetraalquilo conduce a la formación del complejo alquilo correspondiente. La transferencia del ligando al metal es irreversible puesto que el alcano generado como subproducto de la reacción no participa en reacciones laterales por su gran inercia y poca capacidad coordinativa.

Cuando se emplea como base un derivado homoléptico alquilo, las condiciones de reacción dependen de la acidez de los centros ácidos presentes en el precursor, siendo o no necesario el tratamiento térmico de la mezcla de reacción. El mayor inconveniente radica en la inestabilidad de los derivados homolépticos alquilo frente al calor, la humedad y la luz. Con lo que la síntesis de derivados alquilo queda limitada principalmente al aislamiento de complejos bencilo (Esquema 5).

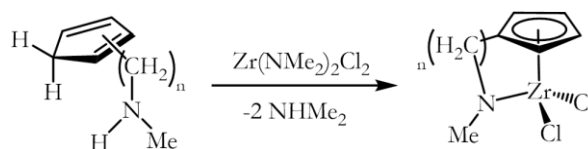


Esquema 5: Síntesis de complejos alquilo (principalmente derivados bencilo) por eliminación de alcano.^[29, 39]

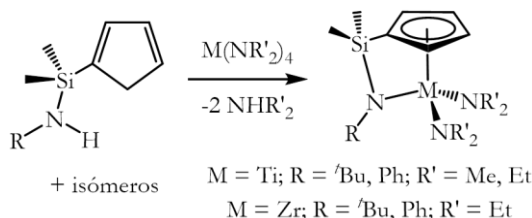
b) Eliminación de amina:

En esta metodología se aísla directamente un derivado amido o cloro en función de la naturaleza homo- o heteroléptica de la amida empleada como base (Esquema 6).

- ✓ Naturaleza heteroléptica de la amida: Cuando se usa un complejo heteroléptico cloroamido como base, la reacción da lugar al derivado cloro en un único paso y a través de la eliminación de la amina térmicamente inducida.
- ✓ Naturaleza homoléptica de la amida: Esta variante introducida por Lappert,^[40] se basa en una reacción ácido-base entre el precursor del ligando y un derivado homoléptico amido del metal al que pretende transferirse el ligando, conduciendo a la formación del derivado amido.



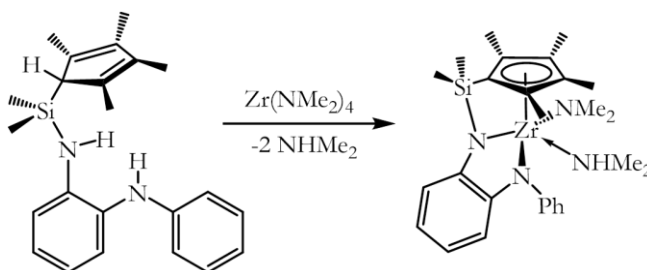
Derivado cloro^[41]



Derivado amido^[39]

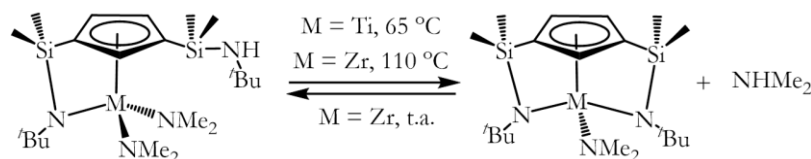
Esquema 6: Síntesis de complejos cloro^[41] y amido^[39] por eliminación de amina.

Una de las desventajas del uso de este método es la formación de la amina como subproducto de la reacción, la cual puede participar en reacciones laterales que afectan la estabilidad o la naturaleza del complejo final. La reacción que se da habitualmente es la coordinación de la amina al centro metálico.^[39, 42] Boncella y su grupo, utilizaron esta ruta sintética para transferir un ligando quelato tridentado trianiónico, obteniendo el correspondiente complejo amido con bajos rendimientos y cuyo estudio estructural confirmó la coordinación de una molécula de amina la cual no pudo ser eliminada por tratamiento térmico (Esquema 7).^[42]



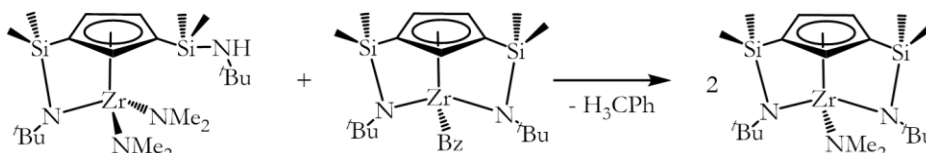
Esquema 7: Coordinación de la amina liberada al centro de zirconio observada por el grupo de Boncella.^[42]

La presencia de la amina en el medio de reacción puede llegar a modular de una forma importante la naturaleza del producto obtenido. Así, en nuestro grupo de investigación, se ha observado que el complejo de doble geometría forzada 1,3-bis[dimetilsilil(*tert*-butil)amido]-ciclopentadienilo amido de zirconio (IV), en presencia de NHMe₂ experimenta la apertura de uno de los puentes sililamido. Este proceso es reversible, dependiente de la temperatura de trabajo (Esquema 8).



Esquema 8: Apertura de uno de los puentes sililamido en presencia de amina.^[39]

El derivado monoamido sólo se puede obtener en una reacción entre el complejo bencilo $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]_2\}(\text{Bz})]$ y el complejo bis(amido) $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]\}(\text{NMe}_2)_2]$ (Esquema 9).^[39] Se basa en una reacción de ataque nucleófilo intramolecular del grupo sililamino al centro de zirconio del complejo bis(amido), generando un puente silil- η^1 -amido y liberando NHMe_2 . A continuación, se produce el ataque nucleófilo intermolecular de la amina libre al centro de zirconio del complejo bencilo, liberando tolueno de manera irreversible.

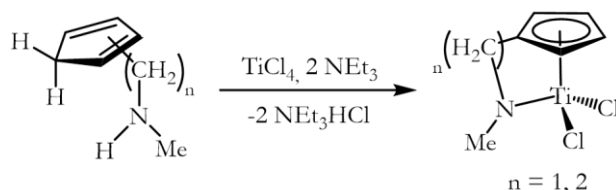


Esquema 9: Aislamiento del complejo amido de doble geometría forzada.^[39]

Como se ha comentado anteriormente, los derivados amido no son los complejos organometálicos más deseados debido al hecho de que son poco versátiles como catalizadores. A pesar de esto, esta ruta sintética se utiliza habitualmente incorporando un paso adicional de modificación de los grupos amido (Esquema 3, apartado I.I.1.1.A.a.).

c) *Eliminación de HCl asistida por amina:*

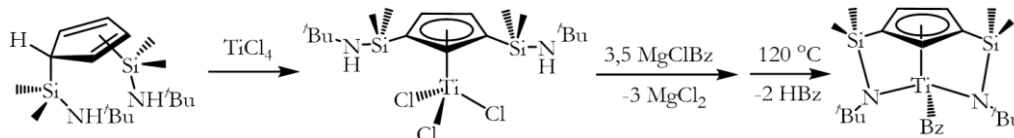
Aunque el carácter básico de los haluros metálicos es menor que el de los correspondientes derivados alquilo o amido, existen ejemplos en los cuales por medio de una reacción ácido-base de compuestos haluro con los precursores neutros del ligando ciclopentadienilo que se pretende transferir, se puede aislar el complejo organometálico correspondiente. En estos casos, es necesaria la presencia en el medio de reacción de un agente básico que atrape el cloruro de hidrógeno generado como subproducto de la reacción, y así evitar las reacciones laterales. La base más empleada es NEt_3 y el clorhidrato que se forma se puede eliminar fácilmente por filtración (Esquema 10).



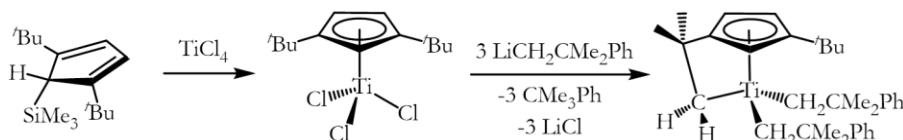
Esquema 10: Síntesis de complejos cloro por eliminación de HCl asistida por NEt_3 .^[25]

I.I.1.1.C. *Empleo del complejo organometálico como producto de partida:*

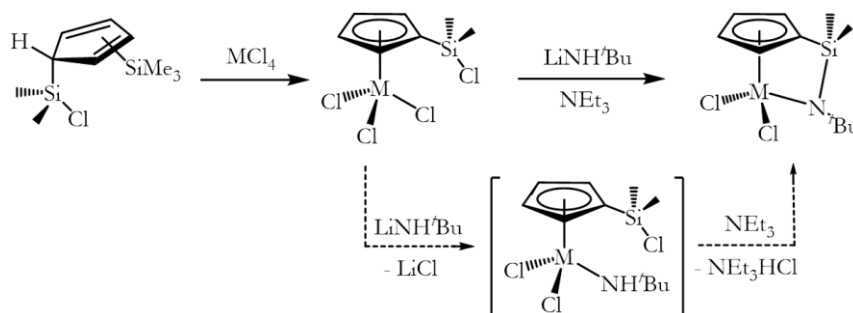
Esta estrategia sintética se basa en la funcionalización del ligando ciclopentadienilo después de haber sido coordinado a un centro metálico. Se conocen muchos ejemplos de complejos *ansa* que se han preparado mediante esta estrategia de síntesis. En el esquema 11 se muestran algunos ejemplos descritos en la bibliografía.



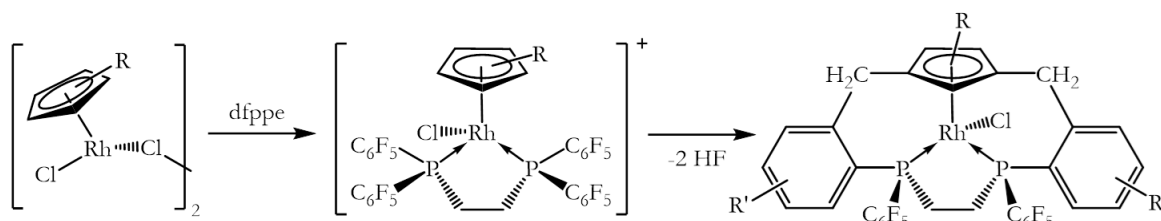
Ejemplo 1: Activación de un enlace C-H y eliminación de alcano.^[39]



Ejemplo 2: Eliminación de grupo saliente y activación de un enlace C-H.^[43]



Ejemplo 3: Eliminación de grupo saliente y aminólisis intramolecular.^[44, 45]



Ejemplo 4: Metátesis y activación de un enlace C-H con eliminación de HF.^[46]

Esquema 11: Ejemplos de síntesis de complejos *ansa*-ciclopentadienilo a partir de un complejo monociclopentadienilo funcionalizado.

I.I.1.2. Diversidad estructural en los sistemas catalíticos de geometría forzada (CGC):

Se han descrito en la bibliografía una gran diversidad de complejos de geometría forzada. La naturaleza estructural de estos complejos es muy variada. Las diferentes variantes estructurales encontradas se pueden entender como derivadas de la disposición inicial desarrollada por Bercaw (Figura 1, **B**, apartado I.I.1.),^[20-22] a través de modificaciones del ligando inicial. Este procedimiento permite modular y modificar el comportamiento catalítico de los complejos sintetizados y preparar nuevas especies activas. Estas variaciones en el entorno estructural del centro metálico (Figura 2) se pueden clasificar en:^[12]

- ✓ Variación del fragmento ciclopentadienilo (Cp).
- ✓ Variación del fragmento amido (dador X).
- ✓ Variación del grupo puente *ansa* (Z).

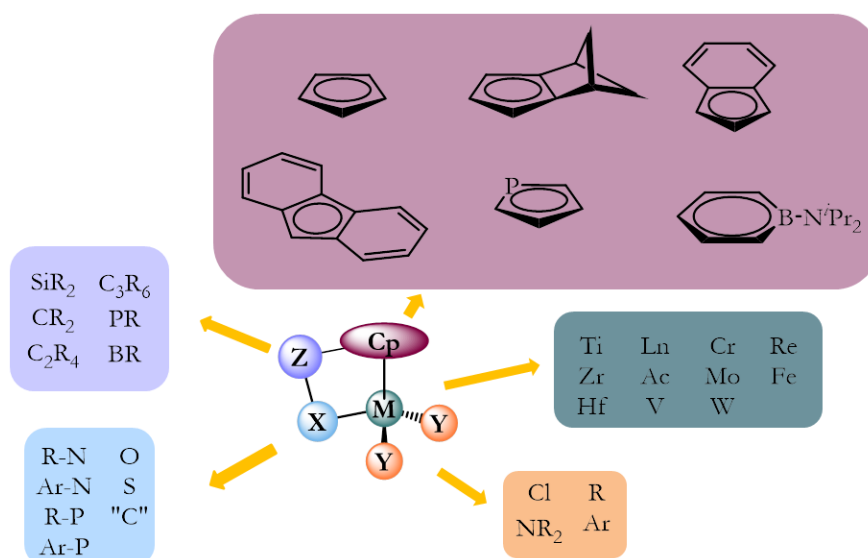


Figura 2: Alteraciones en el modelo tipo inicial desarrollado por Bercaw^[20-22] para dar lugar a complejos de geometría forzada estructuralmente modificados.^[12]

Así, surge una gran diversidad de ligandos derivados del grupo ciclopentadienilo, bidentados (monoaniónicos y dianiónicos) y tridentados (monoaniónicos, dianiónicos y trianiónicos).^[11, 12] Los ligandos tridentados trianiónicos, a diferencia del resto, apenas han sido estudiados encontrándose descritos en la bibliografía sólo tres casos (Figura 3).^[12, 35, 39, 42, 47-49] Sin embargo, únicamente los ligandos **B**^[47] y **C**^[12, 35, 39, 48-51] se pueden coordinar al centro metálico de tal forma que sea posible aislar sistemas que presenten dos puentes entre el anillo y el metal para obtener complejos de doble geometría forzada.

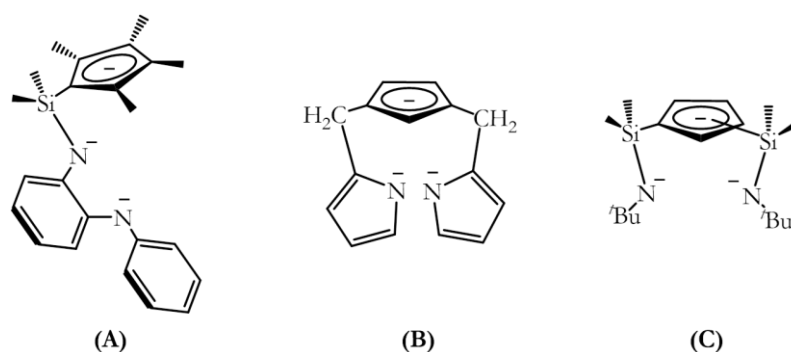


Figura 3: Ligandos ciclopentadienilo tridentados trianiónicos.

En este punto, nuestro grupo de investigación ha desarrollado estrategias sintéticas para la formación de los complejos de doble geometría forzada de titanio y zirconio partiendo del ligando bis-[dimetilsilil(*tert*-butil)amido]ciclopentadieno (**C**) de la figura 3. Estos compuestos han mostrado ser activos en polimerización de etileno y copolimerización de etileno y 1-hexeno.^[12, 35, 39, 48-51] Las disposiciones estructurales que pueden adoptar los ligandos en este tipo de complejos posibilitan la formación de isómeros estructurales diferentes (Figura 4). El fragmento sililamido puede unirse al anillo ciclopentadienilo en posiciones 1,3 o 1,2. Esta variedad estructural tiene lugar como consecuencia de la silatropía de los grupos dimetilsililamino dentro de la molécula del

precursor del ligando (como se comentará más adelante). El isómero 1,3 es el más estable, puesto que se minimizan las repulsiones estéricas de los sustituyentes del anillo. Sin embargo, la proporción en la que se obtienen ambos isómeros en una determinada reacción depende de las condiciones experimentales en las que se lleva a cabo esta reacción de síntesis.^[35]

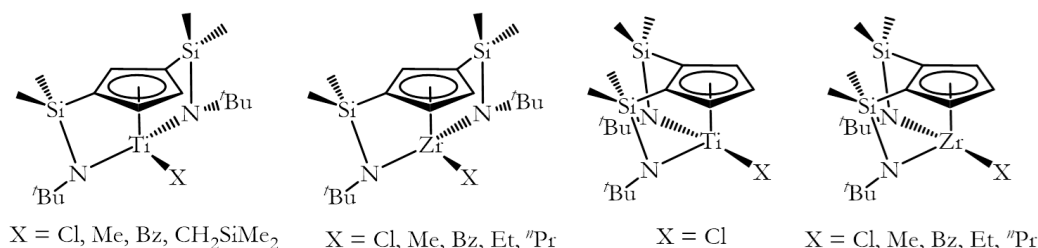


Figura 4: Complejos de doble geometría forzada sintetizados por nuestro grupo de investigación.^[12, 35, 39, 48-51]

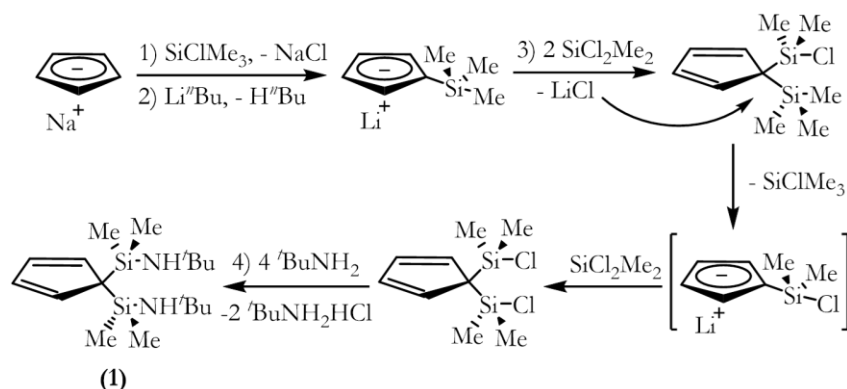
I.1.2. Síntesis del ligando precursor ciclopentadieno 1 y de los complejos disililamido ciclopentadienilo de titanio 2 y zirconio 3. Estudio de la reactividad de los complejos precatalíticos 2 y 3 frente a aminas

En este apartado se muestra primero una breve descripción de la síntesis del ligando precursor bis-[dimetilsilil(*tert*-butil)amino]ciclopentadieno **1**^[48] así como de los complejos metilo 1,3-bis[dimetilsilil(*tert*-butil)amido]-ciclopentadienilo de titanio **2**^[51] y zirconio **3**,^[35] los cuales ya han sido descritos por nuestro grupo de investigación y han sido empleados en los estudios de reactividad que se describen en esta Memoria. A continuación, se explicarán los ensayos de reactividad de los complejos de titanio **2** y zirconio **3**, previamente aislados, con las aminas *tert*-butilamina y 2,6-dimetilanilina, con el propósito de obtener información sobre el mecanismo de hidroaminación por el que pueden transcurrir las reacciones en las que participan los complejos precatalíticos y de aislar los posibles compuestos activos en la reacción de hidroaminación. Además, se pondrán de manifiesto las diferencias estructurales observadas mediante los estudios de RMN de los complejos obtenidos en estos ensayos, que se traducen en diferencias de reactividad en función del centro metálico, asociadas principalmente con el mecanismo de hidroaminación.

Las reacciones de los complejos **2** y **3** con las diferentes aminas se han llevado a cabo primero a escala de RMN usando un tubo valvulado con cierre de teflón tipo Young, con el fin de hacer un seguimiento de la reacción registrando cada cierto tiempo el espectro de RMN y utilizando como disolvente C_6D_6 en todos los ensayos. Además, con ello se pretende determinar las condiciones más adecuadas para aislar las especies intermedias de reacción como un producto de reacción único y puro.

1.1.2.1. El precursor ciclopentadieno $C_5H_4[SiMe_2(NH^tBu)]_2$ **1**:

El compuesto $C_5H_4[SiMe_2(NH^tBu)]_2$ **1**, precursor del ligando quelato tricoordinado y trianiónico utilizado para aislar los complejos de doble geometría forzada de titanio y zirconio anteriormente comentados, fue diseñado en nuestro grupo de investigación, y su ruta sintética^[48] se basa en la incorporación inicial de dos grupos dimetilclorosililo^[52] y la posterior aminólisis de ambos enlaces Si-Cl por reacción con *tert*-butilamina (Esquema 12).^[50] En esta estrategia sintética hay que tener en cuenta dos aspectos:

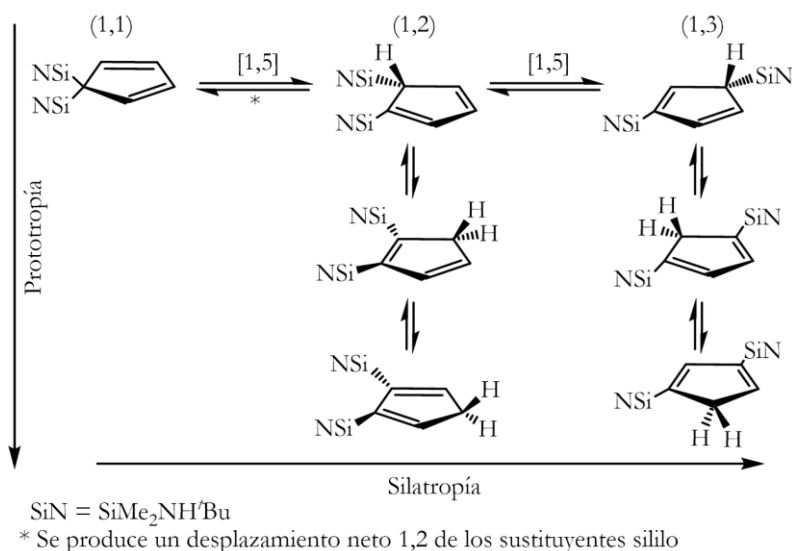


Esquema 12: Ruta de síntesis del precursor neutro $C_5H_4[SiMe_2(NH^tBu)]_2$ **1**.^[48]

- ✓ Para introducir uno o varios grupos sililo en el anillo ciclopentadieno se puede conseguir por medio de sucesivos procesos de metalación del anillo y su posterior reacción con el correspondiente clorosilano. Sin embargo, la presencia de derivados di- o triclorsilano no permite introducir un segundo grupo sililo produciendo la metalación del anillo, dado que la eliminación de la sal LiCl, en una reacción muy rápida, da lugar a productos de reacción distintos.^[53] Por ello, para introducir el segundo grupo sililo en el anillo de $LiC_5H_4(SiMe_3)$ se sigue el método de Jones.^[52] Con este método, el compuesto metalado se obtiene muy lentamente por reacción con el cloruro de litio presente, eliminando trimetilclorosilano, y en presencia de un exceso de dimetildiclorosilano es inmediatamente transformado en el producto $[C_5H_4(SiMe_2Cl)]_2$.
- ✓ En la reacción de aminólisis de los enlaces Si-Cl de $[C_5H_4(SiMe_2Cl)]_2$, se utiliza un equivalente adicional de amina reteniendo, de este modo, el cloruro de hidrógeno el cual se elimina en forma de sal de amonio.^[50]

A temperatura ambiente, en disolución, el precursor neutro **1** presenta un comportamiento fluxional, similar al descrito por Jutzi^[54] para derivados análogos, debido a las transposiciones sigmatrópicas las cuales son de dos tipos: 1) transposiciones silatrópicas, condicionadas por el requerimiento estérico de los grupos *tert*-butilo; 2) transposiciones prototrópicas (Esquema 13). Al realizar un estudio del compuesto **1** por RMN a temperatura variable,^[50] se observa la existencia de una mezcla de dos isómeros estructurales mayoritarios, cuyos sustituyentes del anillo ciclopentadienilo ocupan las posiciones 1,1 y 1,3 respectivamente, junto con dos isómeros, minoritarios, producidos

mediante prototropía del último. La proporción relativa de estos isómeros estructurales depende de la temperatura, de tal forma que a temperaturas bajas, el isómero (1,1) es el mayoritario debido a que los sustituyentes sililo se mueven lentamente y el factor estérico se hace menos importante, mientras que a temperaturas altas, el isómero (1,3) es el mayoritario.

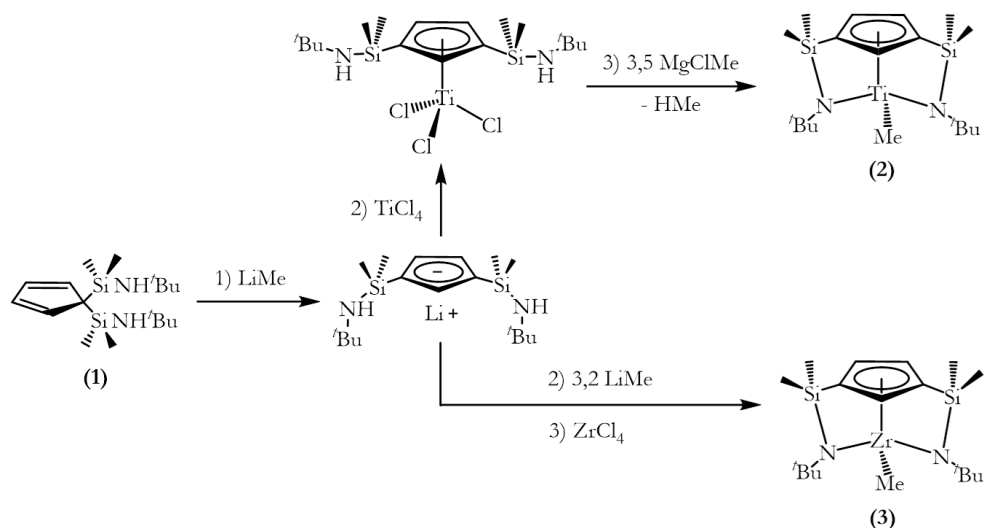


Esquema 13: Comportamiento fluxional del precursor neutro C₅H₄[SiMe₂(NH^tBu)]₂ **1** en disolución.

De acuerdo con el estudio llevado a cabo por Ustynyuk,^[55] la formación del isómero (1,2) es necesaria para que la transformación del isómero (1,1) en el (1,3) y viceversa, tenga lugar. Esta transformación transcurre por medio de la sucesión de transposiciones silatrópicas [1,5] que se corresponden con los desplazamientos netos 1,2 de los sustituyentes sililo. El hecho de que el isómero (1,2) no sea observado en RMN es debido a que la velocidad a la que tienen lugar dichos movimientos es superior a la del registro del espectro de RMN.

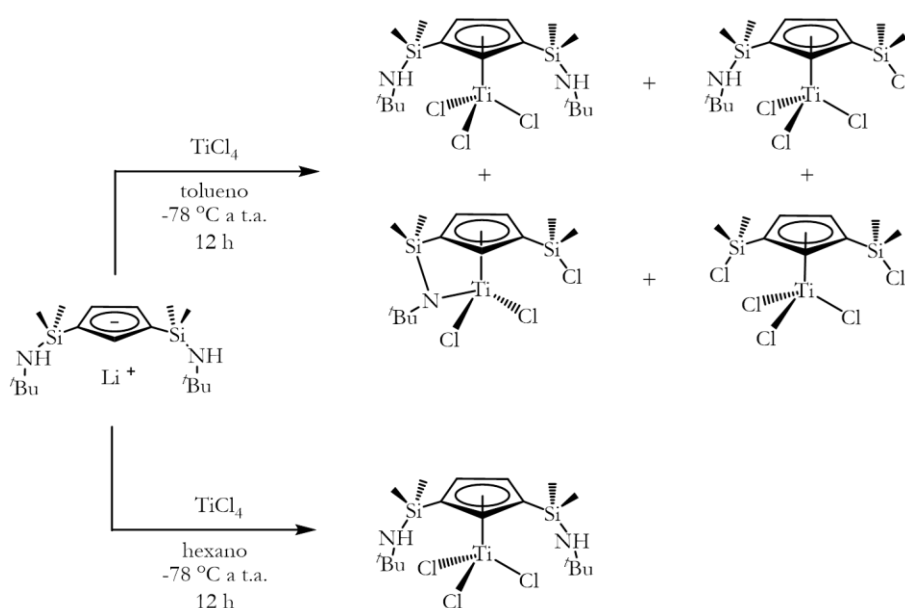
1.1.2.2. Complejos disililamido ciclopentadienilo de titanio y zirconio [M{η⁵-C₅H₃-1,3-[SiMe₂(η¹-N^tBu)]₂}(Me)] M = Ti **2 y Zr **3**:**

Los complejos de geometría forzada [M{η⁵-C₅H₃-1,3-[SiMe₂(η¹-N^tBu)]₂}(Me)] (M = Ti **2** y Zr **3**) se han preparado siguiendo las estrategias sintéticas que previamente han sido desarrolladas en nuestro grupo de investigación.^[12, 35, 39, 48-51] Para sus síntesis se ha partido del compuesto ciclopentadieno neutro **1**.^[48]



Esquema 14: Ruta de síntesis de los complejos **2**^[51] y **3**.^[35]

El complejo de titanio **2**^[51] se aísla como un sólido de color amarillo cuando sobre una disolución en tolueno del derivado tricloro monociclopentadienilo de titanio $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})]_2\}\text{Cl}_3]$ ^[49] (obtenido como intermedio en la ruta sintética) se añade a baja temperatura un ligero exceso de agente alquilante MgClMe , y tras dejar que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente, se calienta a 140 °C (Esquema 14). En esta etapa del proceso se forma el derivado trimetilo intermedio, a partir del cual se producen la activación del enlace C-H del grupo metilo y la eliminación de metano, como ya se ha mostrado en el esquema 11 (ejemplo 1, apartado II.1.1.C.). Cabe destacar que en la reacción de síntesis del intermedio tricloro monociclopentadienilo de titanio,^[49] en la cual se produce la transferencia del ligando aniónico al átomo de titanio, el disolvente, la proporción molar de los productos de partida, así como las condiciones de temperatura utilizadas, son determinantes para controlar la naturaleza del producto de reacción. Estas condiciones vienen recogidas en el esquema 15.



Esquema 15: Síntesis del complejo monociclopentadienilo $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})]_2\}\text{Cl}_3]$.^[49]

Cuando la reacción se realiza en tolueno, se obtiene una mezcla de derivados de titanio puesto que además de la transferencia del ligando, tienen lugar transformaciones intramoleculares e intermoleculares que consisten en el cierre del puente sililamido y procesos de desaminación, en los que los enlaces Si-N se transforman en enlaces Si-Cl. Es por ello que para obtener el complejo monociclopentadienilo de titanio deseado de forma pura y con rendimientos mayores, la adición de TiCl_4 sobre la sal monolitiada debe realizarse en hexano, a baja temperatura, en proporción molar 1:1 y “gota-gota”.

Para sintetizar el complejo de zirconio **3**^[35] se hace reaccionar la sal monolitiada con 3,2 equivalentes de LiMe (Esquema 14). La adición inicial de un equivalente de LiMe sobre el compuesto **1** permite fijar los grupos sililamino en las posiciones 1,3 del anillo ciclopentadienilo, y por posterior adición de dos equivalentes más de base se genera la sal trilitiada con los grupos sililamido en las posiciones 1,3. El posterior tratamiento con ZrCl_4 y un equivalente de LiMe genera el complejo **3** como único producto de la reacción. Este último paso se puede realizar “*in situ*” (Esquema 14) de modo que si tras la formación de la sal monolitiada se adicionan 3,2 equivalentes de LiMe, el cual actúa como agente básico y alquilante, y ZrCl_4 , el compuesto **3** se obtiene como un sólido amarillo claro sin necesidad de aislar intermedios.

Ambos complejos **2** y **3** presentan un anillo ciclopentadienilo con dos puentes sililamido iguales y en posiciones 1,3. Por tanto, pertenecen al grupo de simetría C_s presentando un plano de simetría el cual divide al anillo en dos partes iguales. La presencia de este plano, hace que los grupos situados a ambos lados del mismo sean equivalentes. Por tanto, en ambos casos en los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C se observan a campo alto dos singletes (^1H) y dos resonancias (^{13}C) para los grupos metilo unidos a silicio, un singlete (^1H) y dos resonancias (^{13}C) para los dos grupos *tert*-butilo, y un singlete (^1H) y una resonancia (^{13}C) para el grupo metilo unido al centro metálico. A campo bajo, se observa un sistema de señales doblete-triplete de intensidad 2:1 (^1H) y tres resonancias (^{13}C) para los protones y carbonos del anillo, respectivamente. Los datos de RMN- ^1H y ^{13}C se reflejan en la tabla 1.

Tabla 1: Datos de RMN de los complejos de doble geometría forzada **2**^[51] y **3**^[35]

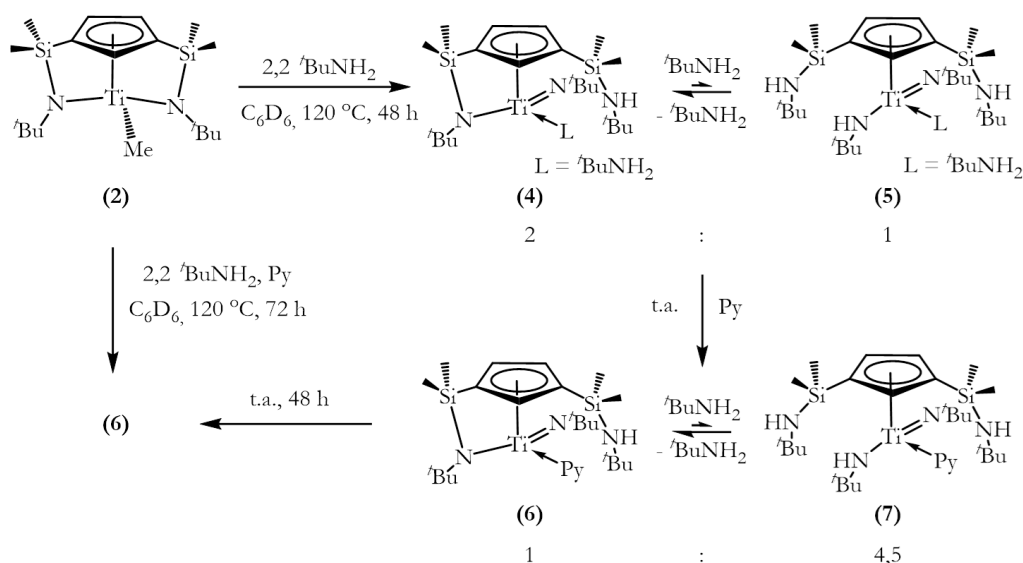
| | 2 (M = Ti) | | 3 (M = Zr) | |
|------------------------------|--|--|--|--|
| ppm | RMN- ^1H (C_6D_6) | RMN- ^{13}C (C_6D_6) | RMN- ^1H (C_6D_6) | RMN- ^{13}C (C_6D_6) |
| -SiMe- | 0,41 (6H, s) 0,42 (6H, s) | 2,0 2,5 | 0,45 (6H, s) 0,46 (6H, s) | 2,6 3,0 |
| $\eta^1\text{-N}^t\text{Bu}$ | 1,40 (18H, s) | 35,4/58,4 (C_{cuat}) | 1,28 (18H, s) | 35,4/58,4 (C_{cuat}) |
| C_5H_3 | 6,46 (1H, t) 6,61 (2H, d) | 116,5 (C_{ipso}) 127,8 131,3 | 6,58 (3H, sa) | 115,5 (C_{ipso}) 123,8 131,6 |
| M-Me | 0,59 (3H, s) | 41,5 | 0,13 (3H, s) | 26,4 |

Los datos recogidos en la tabla 1 indican que el espectro de RMN- ^1H del complejo **3** presenta una señal en lugar de dos para los protones del anillo ciclopentadienilo y esto se debe a un fenómeno de isocronía casual.

I. I. 2. 3. Estudio de la reactividad del complejo 2 con *tert*-butilamina y 2,6-dimetilanilina:

I. I. 2. 3. A. Estudio preliminar:

La reactividad del complejo de titanio **2** se ha estudiado con 2,2 equivalentes de *tert*-butilamina. Como se ha comentado en el inicio del apartado I.I.2., este estudio preliminar se ha realizado a escala de tubo de RMN y el seguimiento de la reacción se ha llevado a cabo por espectroscopía de RMN- ^1H . Los resultados obtenidos se recogen en el esquema 16 y se comentarán a continuación.



Esquema 16: Estudio de la reactividad de **2** con *tert*-butilamina y piridina.

Calentando inicialmente la mezcla de reacción a 120°C y tras 48 horas, en el espectro de RMN- ^1H se observa la formación de dos complejos imido de titanio $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}t\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}t\text{Bu})]\}(t\text{Bu})(\text{NH}_2t\text{Bu})]$ **4** y $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}t\text{Bu})]_2\}(t\text{Bu})(\text{NH}_2t\text{Bu})(\text{NH}t\text{Bu})]$ **5**, encontrándose el primero en mayor proporción (proporción molar 2:1). Al adicionar piridina a temperatura ambiente sobre la mezcla de los dos compuestos **4** y **5** inmediatamente se produce la sustitución de la *tert*-butilamina coordinada al centro metálico por piridina; y por tanto, tiene lugar la formación de dos complejos $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}t\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}t\text{Bu})]\}(t\text{Bu})(\text{Py})]$ **6** el cual deriva del complejo **4** y $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}t\text{Bu})]_2\}(t\text{Bu})(\text{Py})(\text{NH}t\text{Bu})]$ **7** que procede del complejo **5**, en una proporción de 1 y 4,5, respectivamente. Dejando la mezcla de reacción durante 48 horas a temperatura ambiente, se observa la formación de **6** como complejo unitario. Este complejo imido de titanio **6** se obtiene directamente también al hacer reaccionar el complejo de partida **2** con piridina y 2,2 equivalentes de *tert*-butilamina y calentando la

mezcla de reacción a 120 °C durante 72 horas. El mecanismo que explica la formación de los complejos **4-7** se detallará más adelante.

Los compuestos **4** y **5** existen en un equilibrio el cual queda confirmado por medio de la aplicación del experimento bidimensional NOESY, donde se observan picos de intercambio en los protones del anillo ciclopentadienilo del complejo **5** con el protón del anillo ciclopentadienilo del complejo **4** (Figura 5). En este equilibrio influyen fundamentalmente dos factores:

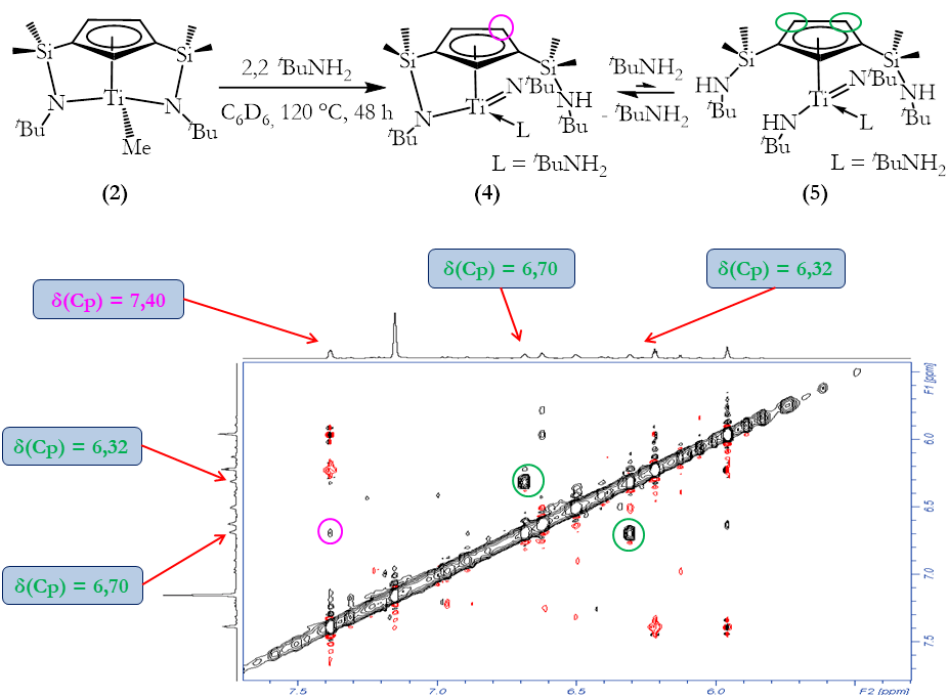


Figura 5: Experimento bidimensional NOESY (C_6D_6) de la zona de los protones del anillo ciclopentadienilo.

- ✓ La presencia de *tert*-butilamina en el medio de reacción (Figura 6, por simplicidad sólo se muestra el espectro de RMN- 1H a campo alto, siendo marcadas las señales correspondientes a los nueve protones metilo de los grupos *tert*-butilo): Un exceso de la amina favorece la formación del complejo **5**. Esto es lógico puesto que el exceso de *tert*-butilamina provoca la ruptura del puente silil- η^1 -amido del complejo **4** y se genera el enlace Ti-NH*t*Bu (titanio-amido). La figura 6A muestra la mezcla inicial de **4** + **5**. Si se elimina la amina que se encuentra libre en el medio de reacción se favorece la proporción de **4** y, por tanto, la proporción de los complejos **4/5** es 9:1 (Figura 6B). Al añadir cuatro equivalentes de la amina sobre esa nueva mezcla de compuestos **4** y **5**, se favorece la ruptura del puente sililamido y la proporción **4/5** es 1:3,6 (Figura 6C). Sin embargo, este equilibrio se encuentra más favorecido hacia la formación del complejo **4** puesto que si se trata inicialmente el complejo de partida **2** con un gran exceso de *tert*-butilamina (ocho equivalentes de la amina) tras 48 horas a 120 °C, la proporción molar de los complejos **4/5** es únicamente 1:2 (Figura 6D).

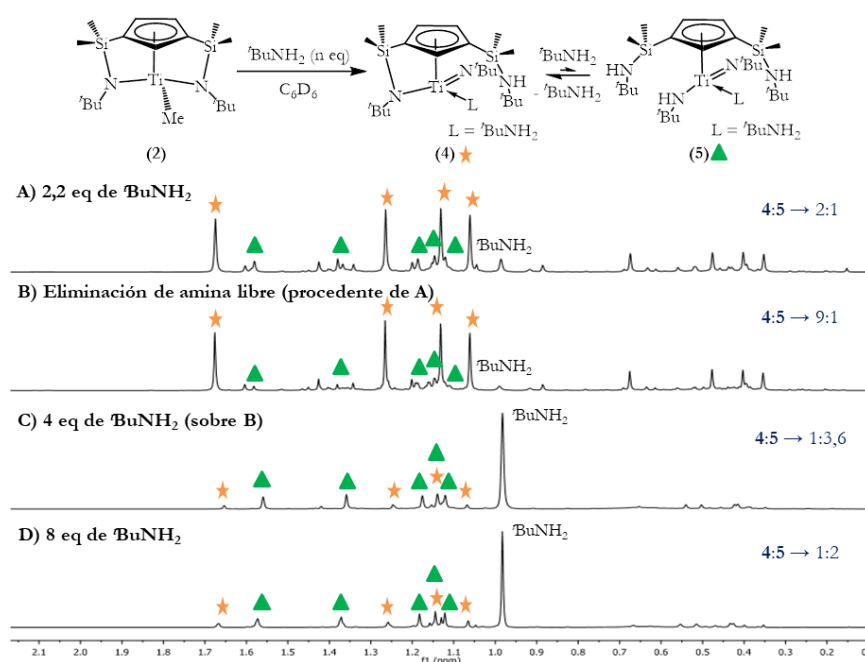


Figura 6: Registro de la reacción por RMN-¹H (C₆D₆) para observar la influencia de la presencia de tBuNH₂ en la proporción molar de los complejos 4/5.

- ✓ La temperatura (Figura 7, por simplicidad sólo se muestra el espectro de RMN-¹H a campo alto, siendo marcadas las señales correspondientes a los nueve protones metilo de los grupos *tert*-butilo): El aumento de la temperatura favorece la formación del complejo 4. Cuando la mezcla de los compuestos 4 y 5 en una proporción molar 1:3,6 (a temperatura ambiente) (Figura 7A, que corresponde con el experimento representado en la figura 6C) se calienta a 50 °C (dentro del equipo de RMN), la proporción varía a 1:1,5 (Figura 7B).

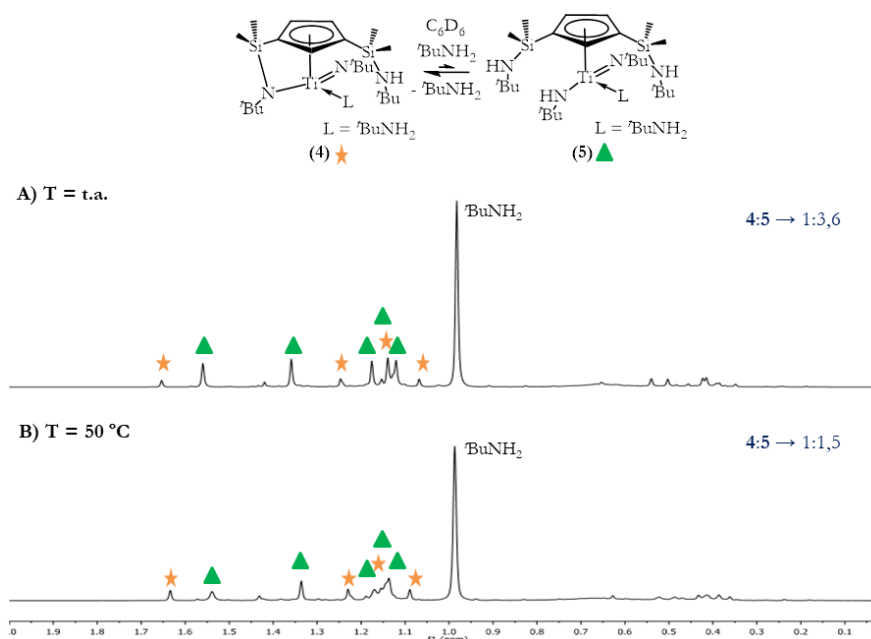


Figura 7: Registro de la reacción por RMN-¹H (C₆D₆) para observar la influencia de la temperatura en la proporción molar de los complejos 4/5.

Proponemos que también existe un equilibrio entre los compuestos **6** y **7**. Sin embargo, en este caso no se observan picos de intercambio a través de la aplicación del experimento bidimensional NOESY. Para confirmarlo se ha añadido secuencialmente *tert*-butilamina a temperatura ambiente sobre el compuesto **6** (una vez aislado) y se observa que un aumento del número de equivalentes de la amina favorece ligeramente la proporción del compuesto **7** (Figura 8, por simplicidad sólo se muestra el espectro de RMN- ^1H a campo alto, siendo marcadas las señales correspondientes a los nueve protones metilo de los grupos *tert*-butilo).

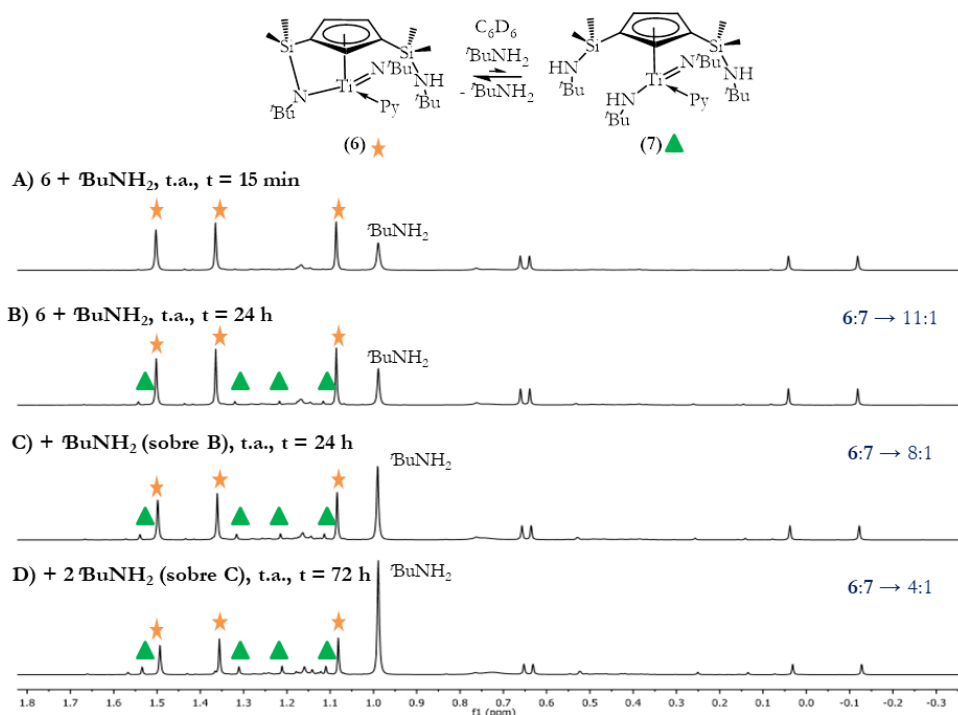


Figura 8: Registro de la reacción por RMN- ^1H (C_6D_6) para observar la influencia de la presencia de BuNH_2 en la proporción molar de los complejos **6/7**.

Se ha realizado un estudio espectroscópico para observar cómo influye la variación de la temperatura en el equilibrio entre los complejos **6** y **7**. La figura 9 recoge los resultados obtenidos. Por un lado, por simplicidad, sólo se muestra el espectro de RMN- ^1H a campo alto, siendo marcadas las señales correspondientes a los nueve protones metilo de los grupos *tert*-butilo, y por el otro, la variación de la temperatura se ha realizado dentro del equipo de RMN. La figura 9A representa la situación indicada en la figura 8D que implica la reacción de **6** con cuatro equivalentes de *tert*-butilamina, observándose que la proporción de los complejos **6/7** es 4:1. Un aumento de la temperatura favorece la formación del compuesto con un puente silil- η^1 -amido **6**, puesto que si se eleva la temperatura a 50 $^\circ\text{C}$ (Figura 9B) se observa que la proporción de **6** aumenta (4,9:1). Un incremento de la temperatura a 60 $^\circ\text{C}$, aumenta la proporción de **6** (7,3:1, Figura 9C). A partir de esta situación, si disminuimos la temperatura a la de ambiente (Figuras 9D y 9E), la proporción de **7** no aumenta rápidamente sino que lo hace muy lentamente, puesto que se sigue observando un mayor porcentaje de **6**. Por tanto, podemos concluir

que el equilibrio entre las especies **6** y **7** se encuentra favorecido hacia la formación del complejo de geometría forzada **6**.

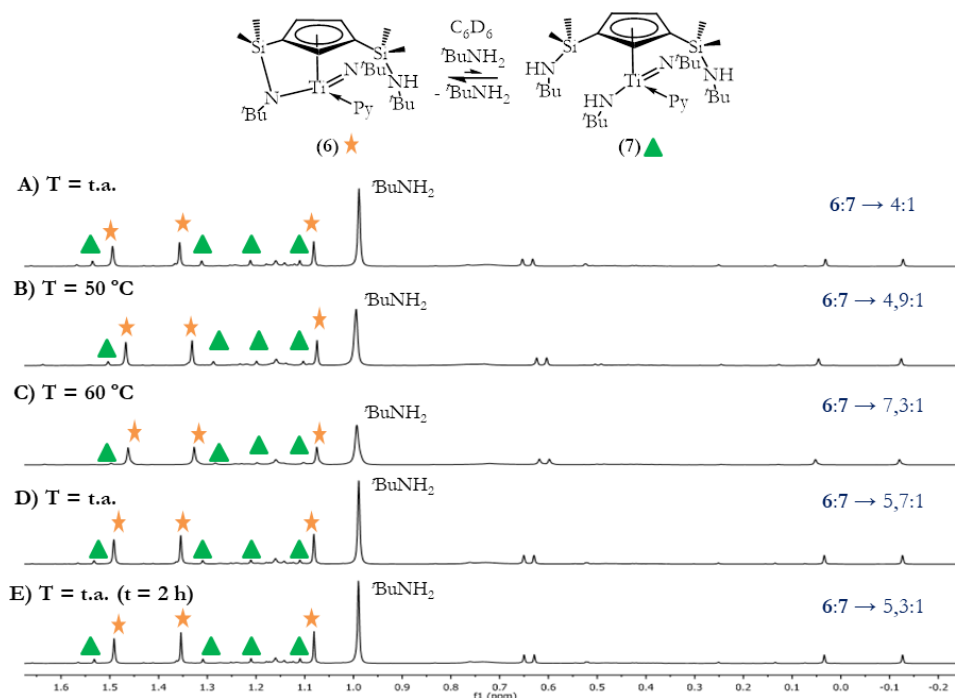


Figura 9: Registro de la reacción por RMN- ^1H (C_6D_6) para observar la influencia de la temperatura en la proporción molar de los complejos **6/7**.

Se han realizado experimentos DOSY- ^1H los cuales descartan la posibilidad de que en estas reacciones se formen compuestos dinucleares con un grupo imido puente $\mu\text{-N}^t\text{Bu}$ similares a los descritos en la bibliografía,^[56-64] en lugar de un complejo mononuclear, puesto que como se observan en las figuras 10 y 11, los compuestos **2**, **6** y **7** presentan la misma nuclearidad. Posiblemente este hecho sea debido al impedimento estérico que presenta el grupo *terc*-butilimido.

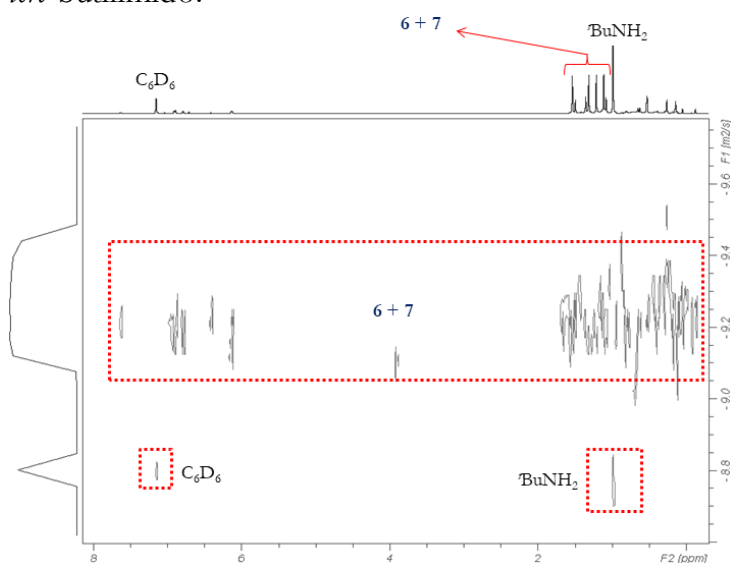


Figura 10: Experimento de difusión DOSY- ^1H de la mezcla de los complejos **6** y **7** en C_6D_6 , tras adicionar piridina a t.a. sobre la mezcla de los complejos de titanio **4** y **5**.

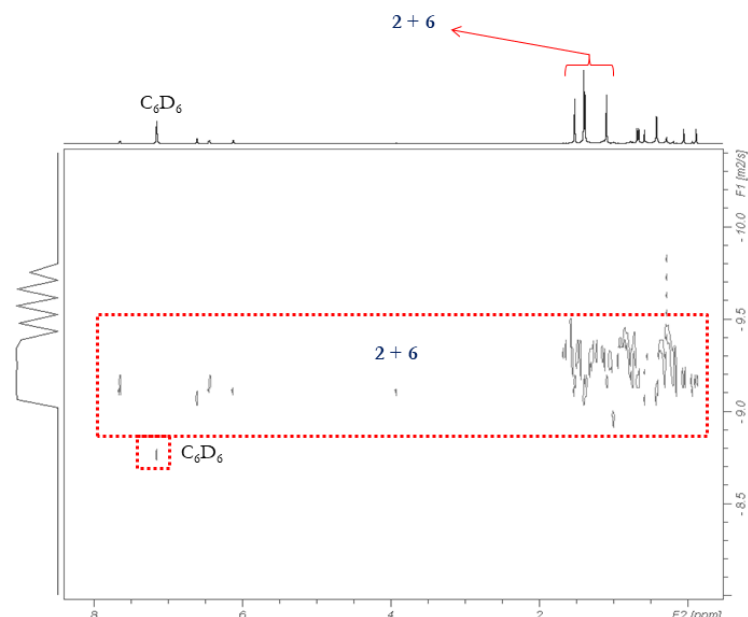
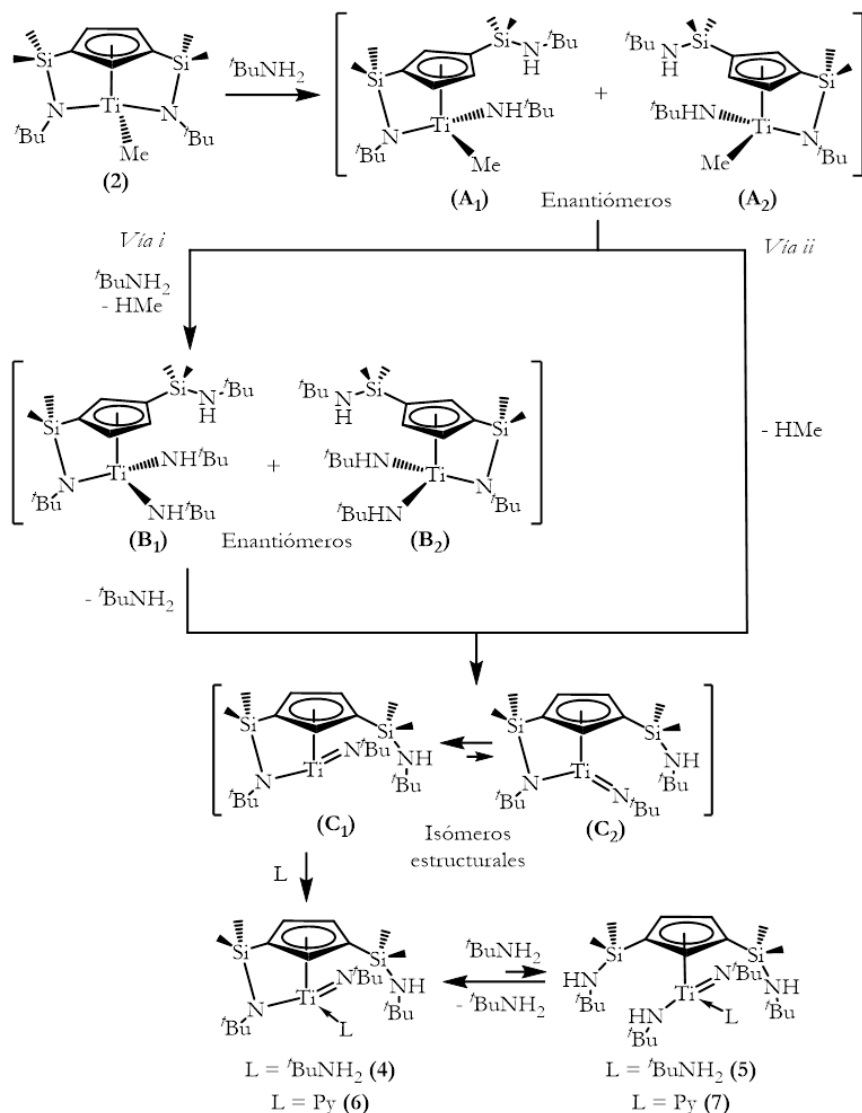


Figura 11: Experimento de difusión DOSY- ^1H de la mezcla del complejo mononuclear de partida **2** y del complejo *tert*-butilimido de titanio **6** en C_6D_6 .

Resulta de interés conocer cómo se genera la formación de los compuestos **4-7**, que vienen recogidos en el esquema 16. Por ello, se sugiere una posible vía de reactividad que justificaría su formación y que se recoge en el esquema 17, y cuyos pasos serían los siguientes:

1. La reacción inicial de **2** con un equivalente de la amina produce la apertura de uno de los puentes silil- η^1 -amido por aminólisis del enlace Ti-N generando una mezcla de enantiómeros $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}^i\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^i\text{Bu})]\}(\text{Me})(\text{NH}^i\text{Bu})]$ **A**₁ y **A**₂. Las especies **A** poseen quiralidad derivada del efecto de la cara enantiotópica en el anillo ciclopentadienilo y del carácter asimétrico en el centro metálico, con lo que cabe la posibilidad de que pudieran generar diastereómeros. Sin embargo, el enlace Ti-Me del complejo **2** se encuentra orientado en una dirección determinada, como se muestra en el esquema 17 y, por tanto, la amina sólo puede acercarse a la posición del centro metálico que queda libre, descartando así la posibilidad de observar diastereómeros.
2. A partir de las especies **A**, se forman los dos intermedios isómeros estructurales $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}^i\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^i\text{Bu})]\}(\text{N}^i\text{Bu})]$ **C**₁ y **C**₂ (en el esquema 17 se omiten por simplicidad los correspondientes enantiómeros). En base a la estructura del compuesto final **4-7** obtenido, se propone que el isómero mayoritario es **C**₁. Los isómeros estructurales **C**₁ y **C**₂ se pueden formar: vía i) la reacción de **A** con un segundo equivalente de amina produce la aminólisis del enlace Ti-Me con la eliminación de metano (se observa en el espectro de RMN- ^1H una señal a 0,16 ppm) y, por tanto, la formación de las especies diamido de titanio $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}^i\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^i\text{Bu})]\}(\text{NH}^i\text{Bu})_2]$ (enantiómeros **B**₁ y **B**₂), que sufrirían posteriormente la α -abstracción intramolecular de la amina; vía

- ii) a partir de **A**, mediante la α -abstracción intramolecular directa de metano. Estas reacciones de α -abstracción intramolecular de alcano y de amina procedente de las especies metil amido **A** o diamido **B**, respectivamente, ya han sido descritas por Bergman^[56-58, 65, 66] para la síntesis de complejos imido de metales del grupo 4.
3. Las especies imido **C** intermedias quedan estabilizadas por coordinación de una molécula dadora base de Lewis, como *tert*-butilamina o piridina dando lugar al complejo imido de titanio **4-7** que se obtiene finalmente. Este tipo de reacción ya ha sido descrito previamente por Bergman^[56-58, 66, 67] y Wolczanski.^[59, 60, 68]



Esquema 17: Posible mecanismo para la formación de los complejos imido de titanio **4-7**.

Los complejos **4-7** presentan una estructura molecular asimétrica con un grupo de simetría C_1 . Sin embargo, presentan una diferencia entre ellos. Por un lado, los complejos **4** y **6** poseen, del mismo modo que los enantiómeros A_1 y A_2 (Esquema 17), quiralidad tanto en el anillo ciclopentadienilo, por el carácter enantiotópico del mismo, como en el centro metálico, por el carácter asimétrico del mismo, con lo que hay posibilidad de obtener enantiómeros y diastereómeros (Figura 12). Se observa espectroscópicamente

sólo la formación de uno de los diastereómeros, por lo que concluimos que la reacción del complejo **2** con *tert*-butilamina y piridina es diastereoselectiva.

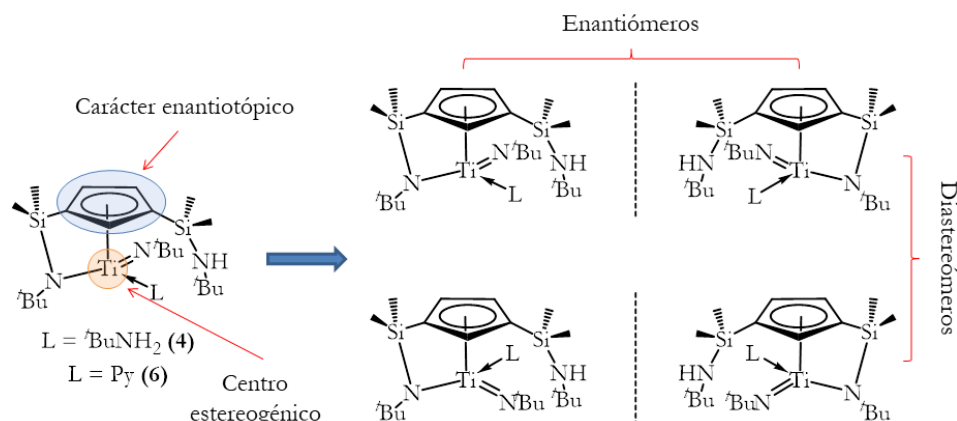


Figura 12: Posibilidad de formación de enantiómeros y diastereómeros en los complejos **4** y **6**.

Por otro lado, los complejos **5** y **7** presentan únicamente quiralidad derivada del carácter asimétrico del centro metálico. En consecuencia, en este caso sólo hay posibilidad de obtener enantiómeros (Figura 13).

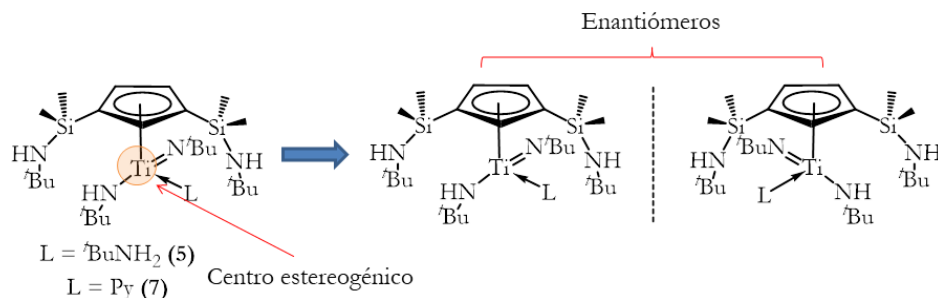
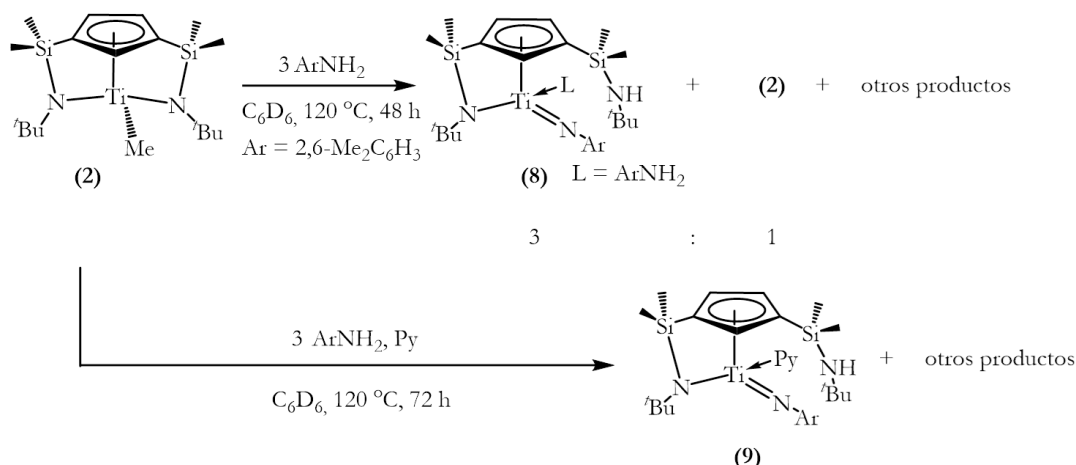


Figura 13: Posibilidad de formación de enantiómeros en los complejos **5** y **7**.

También se han realizado estudios preliminares espectroscópicos para analizar el comportamiento del complejo **2** frente a una arilamina como 2,6-dimetilanilina, y el seguimiento de las reacciones se ha realizado por RMN-¹H. Los resultados vienen recogidos en el esquema 18. La reacción del complejo de titanio **2** con tres equivalentes de 2,6-dimetilanilina a 120 °C y tras 48 horas lleva a la formación de una mezcla de reacción menos limpia que la obtenida en la reacción con *tert*-butilamina. En esta mezcla se detecta la formación del complejo arilimido de titanio [Ti{η⁵-C₅H₃-1,3-[SiMe₂(NH*t*Bu)][SiMe₂(η¹-N*t*Bu)]}(NAr)(NH₂Ar)] **8** y la presencia del complejo de partida **2** sin reaccionar en una proporción 3 y 1, respectivamente. Además se observa la formación de otros productos que no se llegan a identificar. Posiblemente en estos productos se han producido activaciones en el enlace Si-N*t*Bu. Cuando la reacción del complejo **2** con tres equivalentes de 2,6-dimetilanilina se lleva a cabo en presencia de piridina a 120 °C durante 72 horas se observa la formación del complejo [Ti{η⁵-C₅H₃-1,3-[SiMe₂(NH*t*Bu)][SiMe₂(η¹-N*t*Bu)]}(NAr)(Py)] **9** y de otros productos que no se han podido identificar.



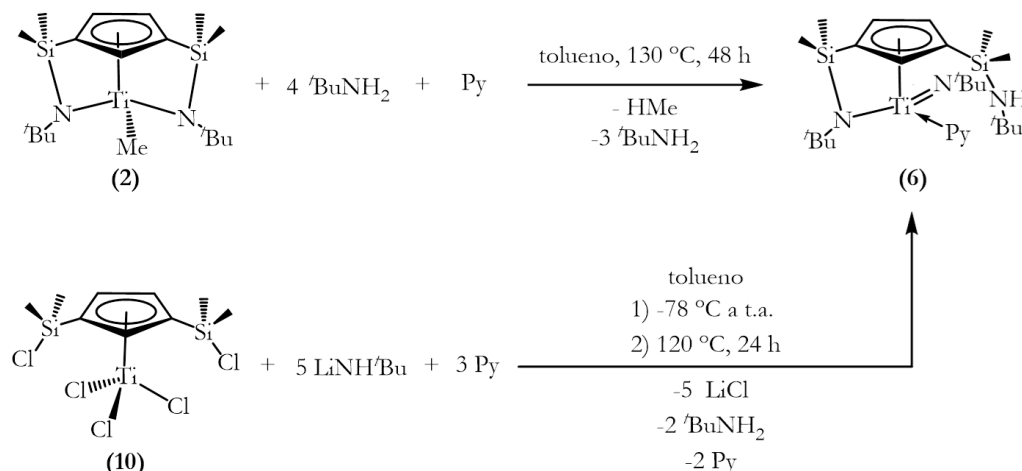
Esquema 18: Estudio de la reactividad de **2** con 2,6-dimetilanilina y piridina.

Los complejos **8** y **9** son análogos a los derivados **4** y **6**, respectivamente, considerando que contienen el mismo tipo de ligandos en el entorno del átomo de titanio: un ligando ciclopentadienil-sililamido, un ligando imido y un ligando amina. Sin embargo, entre ellos existe una diferencia estructural importante que radica en la orientación del grupo imido y por tanto, en la formación de uno de los dos isómeros estructurales como producto mayoritario. Los complejos **8** y **9** son moléculas con grupo de simetría C_1 y del mismo modo que ocurre con los complejos **4** y **6**, presentan quiralidad debido al carácter enantiotópico del anillo ciclopentadienilo y al carácter asimétrico del centro metálico, con lo que hay posibilidad de que se generen diastereómeros, en función de la orientación del grupo imido y de la amina coordinada (Figura 12). Como se observa en el esquema 16, el grupo *tert*-butilimido de los complejos **4** y **6** se encuentra próximo a los átomos de carbono C2 y C3 del anillo ciclopentadienilo, mientras que el esquema 18 muestra que el grupo arilimido de los complejos **8** y **9** se encuentra orientado al átomo de carbono C5 del anillo. Por tanto, se puede pensar que las propiedades estéricas y electrónicas de la amina empleada juegan un papel importante en la formación de uno de los isómeros estructurales como producto mayoritario. Esta orientación del grupo imido ha quedado determinada por la aplicación del experimento bidimensional NOESY, que se comentará más adelante en el apartado de la caracterización de los complejos (apartado I.I.2.6.A.a.).

I.I.2.3.B. Síntesis de los complejos imido de titanio más estables:

De todas las especies detectadas por espectroscopía de RMN en los estudios preliminares anteriores, únicamente ha sido posible aislar el complejo **6**, como un aceite de color marrón oscuro, cuando sobre una disolución en tolueno del compuesto de partida **2** se añaden cuatro equivalentes de *tert*-butilamina y piridina y se calienta la mezcla de reacción a 130 °C durante 48 horas (Esquema 19). Alternativamente, el compuesto **6** también se ha podido aislar cuando se añade “gota-gota” una disolución de color rojizo en tolueno de una mezcla de LiNH/Bu y piridina en una proporción molar 5:3 sobre una disolución de color naranja en tolueno del complejo monociclopentadienilo de titanio $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-(SiMe}_2\text{Cl)}_2\}\text{Cl}_3]$ **10**^[49] y enfriada a -78 °C. Finalmente, se deja que la

mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se calienta a 120 °C durante 24 horas (Esquema 19).



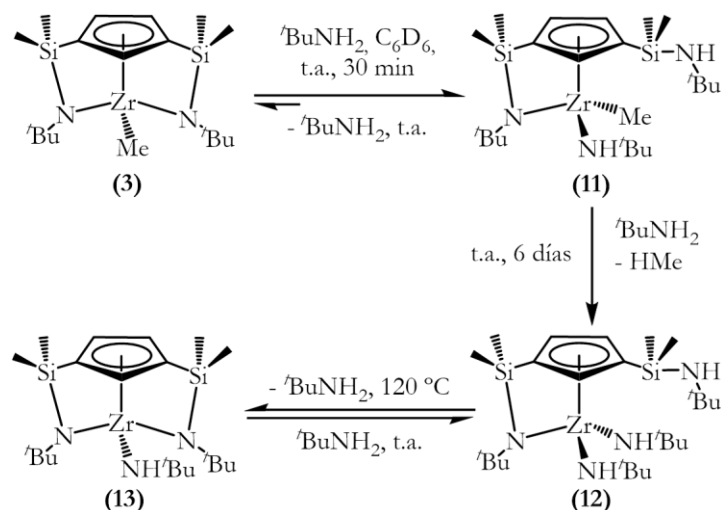
Esquema 19: Dos rutas de síntesis a escala preparativa del complejo imido de titanio **6**.

El fundamento de la formación de **6** a partir de **2** ha quedado justificado anteriormente (Esquema 17, apartado I.I.2.3.A.). La estrategia sintética de formación “*in situ*” del complejo *terc*-butilimido de titanio **6** a partir de **10** se basa en la reacción de metátesis completa de los enlaces Si-Cl y Ti-Cl con el derivado amiduro de litio dando lugar a la formación de nuevos enlaces Si-NH t Bu y Ti-NH t Bu, respectivamente. Seguidamente, la α -abstracción intramolecular de dos moléculas de amina y la posterior coordinación de la piridina al centro metálico, dan lugar a la formación del grupo *ansa* y del ligando *terc*-butilimido terminal. A pesar de no detectarse en el medio de reacción ninguna de estas especies intermedias que nos permita corroborar esta propuesta, en la bibliografía existen ejemplos de métodos de síntesis de complejos amido e imido metálicos basados en la reacción de metátesis con amiduro de litio y en la reacción de α -abstracción intramolecular de la amina, respectivamente.^[56-58, 62, 64-66, 69-72]

I.I.2.4. Estudio de la reactividad del complejo 3 con *terc*-butilamina y 2,6-dimetilanilina:

I.I.2.4.A. Estudio preliminar:

La reactividad del complejo de zirconio **3** con *terc*-butilamina y 2,6-dimetilanilina se ha estudiado espectroscópicamente de forma preliminar, análogamente a lo descrito anteriormente para el complejo de titanio **2**, siguiendo el transcurso de la reacción por RMN- ^1H . El esquema 20 muestra los resultados obtenidos en la reacción con *terc*-butilamina.



Esquema 20: Estudio de la reactividad de **3** con *tert*-butilamina.

Cuando el complejo **3** reacciona con un equivalente de la amina, se produce la apertura inmediata del puente silil- η^1 -amido por aminólisis selectiva de uno de los enlaces Zr-N generando la formación del complejo metil amido de zirconio $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}t\text{-Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}t\text{-Bu})]\}(\text{Me})(\text{NH}t\text{-Bu})]$ **11**. Tras tratamiento en presencia de un segundo equivalente, se produce la aminólisis del enlace Zr-Me con la eliminación de metano (se observa en el espectro de RMN- ^1H una señal a 0,16 ppm) y la formación del complejo diamido $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}t\text{-Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}t\text{-Bu})]\}(\text{NH}t\text{-Bu})_2]$ **12**. El tratamiento de una disolución de **12** a 120°C produce la desprotonación del grupo *tert*-butilamino (unido a silicio) por parte de uno de los ligandos *tert*-butilamido enlazados al centro de zirconio, generando la formación de $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}t\text{-Bu})]_2\}(\text{NH}t\text{-Bu})]$ **13** y *tert*-butilamina (Figura 14A). Es importante destacar que una vez formado **13**, se observa un equilibrio entre los dos compuestos de zirconio **12** y **13** que es dependiente de la temperatura. A temperatura ambiente, el compuesto **13** reacciona reversiblemente con la amina libre que se ha generado en el medio de reacción produciendo de nuevo la apertura de uno de los puentes y formando el derivado **12** (Figura 14B). Este proceso reversible dependiente de la temperatura de trabajo y como consecuencia de la presencia de amina en el medio de reacción, ya ha sido observada por nuestro grupo de investigación para los complejos $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}t\text{-Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}t\text{-Bu})]\}(\text{NMe}_2)_2]$ y $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}t\text{-Bu})]_2\}(\text{NMe}_2)]$ (Esquema 8, apartado I.I.1.1.B.b.).^[39] Se puede observar que el resultado neto de esta reacción es la transformación del complejo metilo de zirconio **3** en el análogo derivado *tert*-butilamido de zirconio **13**, a través de un intercambio del ligando metilo por el ligando amido.

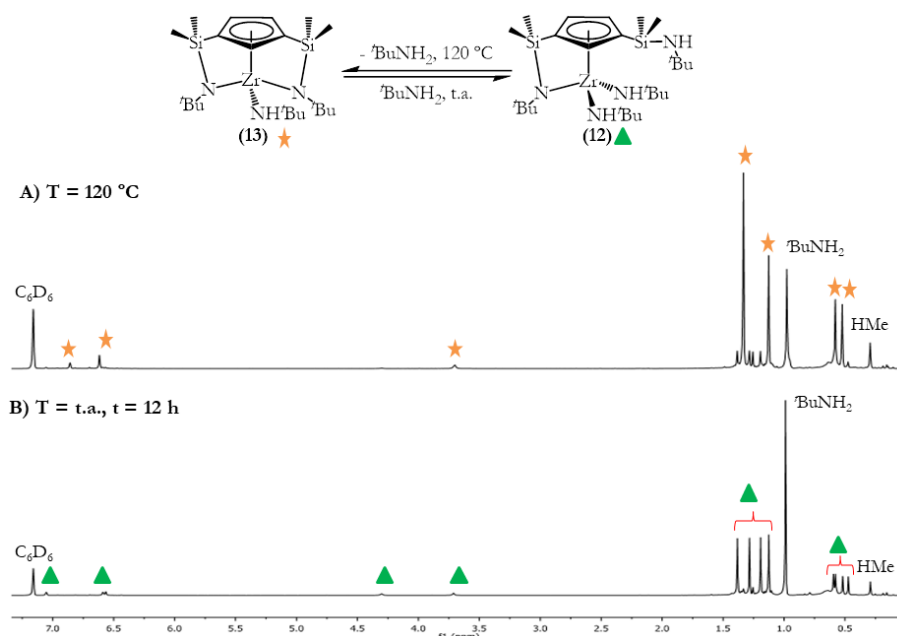


Figura 14: Registro de la reacción por RMN- ^1H (C_6D_6). Se observa el proceso reversible entre los complejos **12** y **13**.

En este estudio también se observa un equilibrio similar entre el complejo de partida **3** y el compuesto intermedio **11** puesto que si se elimina la *tert*-butilamina que se encuentra libre en el medio de reacción (Figura 15A), el equilibrio se revierte hacia la formación del compuesto de zirconio **3** produciéndose la α -abstracción de *tert*-butilamina en el compuesto **11** y observándose, por tanto, una mezcla de ambos complejos (Figura 15B). La presencia de este equilibrio entre los complejos **3** y **11** es similar a la existente entre los complejos **12** y **13**, pero en este caso se observa a temperatura ambiente y depende de la presencia de la amina en el medio.

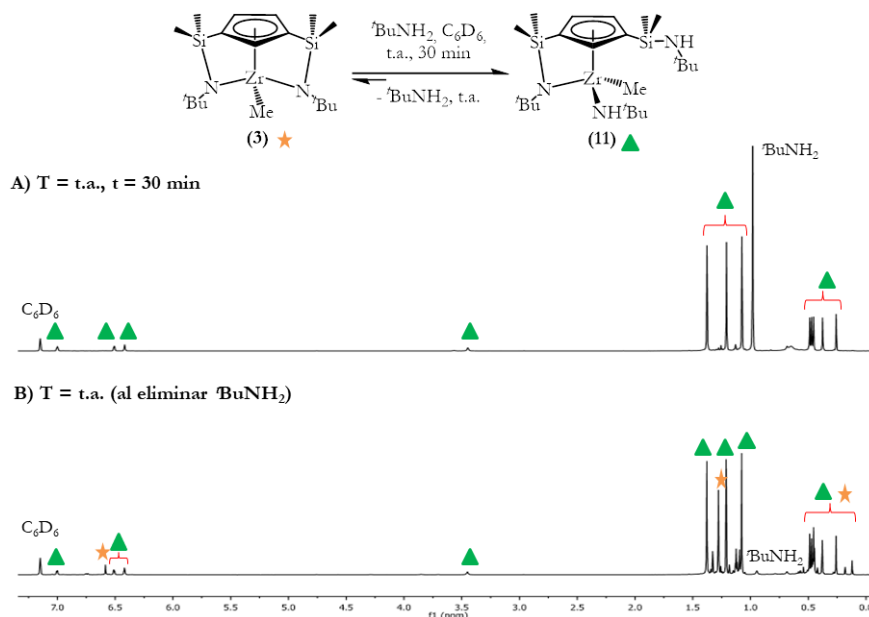
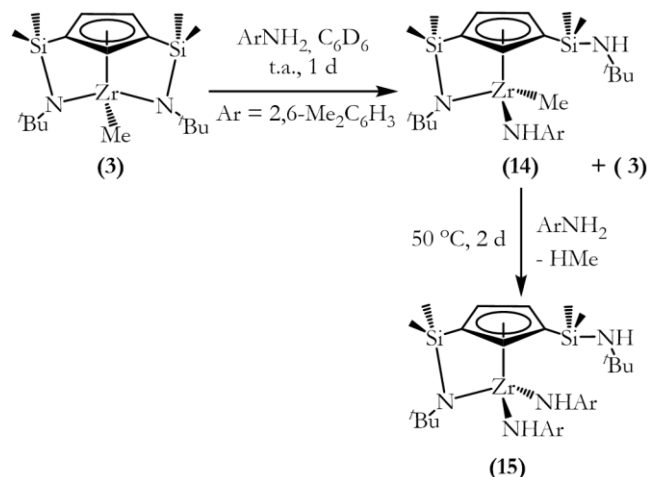


Figura 15: Registro de la reacción por RMN- ^1H (C_6D_6). Se observa el equilibrio entre los compuestos **3** y **11**.

Los resultados obtenidos en la reacción de **3** con 2,6-dimetilanilina se recogen en el esquema 21. Se ha observado que existen dos diferencias con respecto al comportamiento que se ha discutido anteriormente para la reacción de **3** frente a *tert*-butilamina:



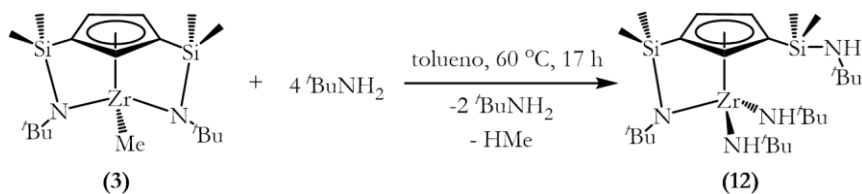
Esquema 21: Estudio de la reactividad de **3** con 2,6-dimetilanilina.

- ✓ La reacción inicial de **3** con un equivalente de arilamina, permite observar en el espectro de RMN-¹H la formación del complejo metil amido de zirconio [Zr{η⁵-C₅H₃-1,3-[SiMe₂(NH^{*t*}Bu)]₂}[SiMe₂(η¹-N^{*t*}Bu)](Me)(NHAr) **14** (Ar = 2,6-Me₂C₆H₃), como consecuencia de la aminólisis selectiva de uno de los enlaces Zr-N (análogamente a lo observado en la reacción con *tert*-butilamina), y la presencia del complejo **3** sin reaccionar. Sin embargo, este primer paso es ahora irreversible puesto que la eliminación de la amina presente en el medio de reacción no implica que la reacción pueda revertir.
- ✓ Al adicionar un segundo equivalente de la amina, el proceso se detiene con la formación del complejo diamido [Zr{η⁵-C₅H₃-1,3-[SiMe₂(NH^{*t*}Bu)]₂}[SiMe₂(η¹-N^{*t*}Bu)](NHAr)₂ **15** (Ar = 2,6-Me₂C₆H₃), que en este caso, no evoluciona por efecto de la temperatura al derivado amido análogo a **13**.

1.1.2.4.B. Síntesis de los complejos amido de zirconio más estables:

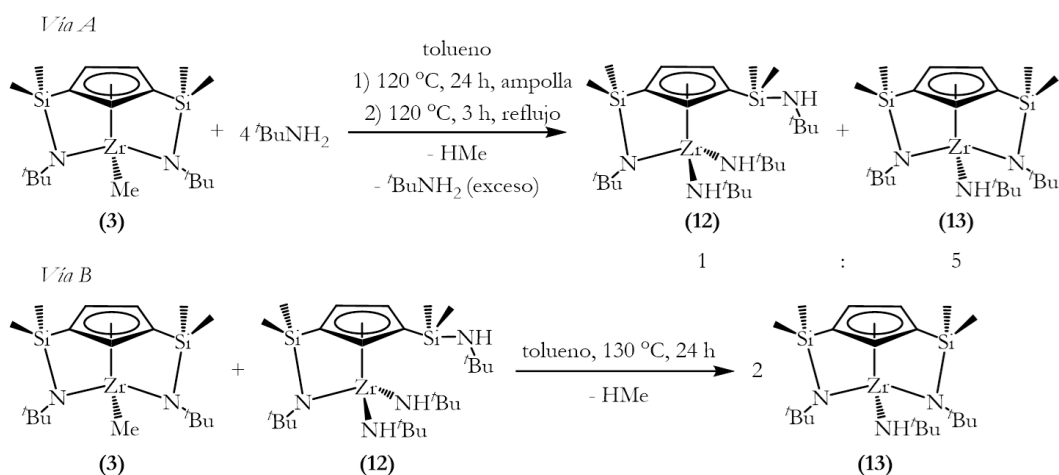
Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los estudios preliminares anteriores, se ha decidido sintetizar y aislar como sólidos puros los compuestos más estables **12**, **13** y **15**. Este estudio a nivel preparativo nos ha permitido, además, aislar un nuevo complejo **16** que no se había detectado en el estudio espectroscópico preliminar.

Con el fin de sintetizar y aislar el compuesto diamido de zirconio **12**, se trata una disolución del compuesto de partida **3** en tolueno con un exceso de *tert*-butilamina con el fin de favorecer la apertura selectiva de uno de los puentes silil-η¹-amido. Tras calentar la mezcla de reacción a 60 °C durante 17 horas, se lleva a sequedad obteniendo un aceite naranja-amarillo claro el cual se identifica como el compuesto deseado **12** en un 82% de rendimiento (Esquema 22).



Esquema 22: Síntesis del complejo diamido de zirconio **12**.

La síntesis del complejo **13** se ha intentado llevar a cabo a través de dos métodos diferentes (vía A y vía B en Esquema 23), siendo el último caso la mejor opción y la más fácil para su preparación (Esquema 23):

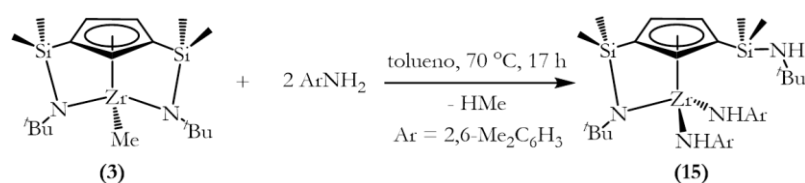


Esquema 23: Síntesis del complejo *tert*-butilamido de zirconio **13** (dos vías de reacción).

- ✓ Vía A: Se basa en calentar la mezcla de reacción a una temperatura más alta y eliminar la *tert*-butilamina que se encuentra libre en el medio y así evitar la apertura del puente. Para ello, una disolución en tolueno del complejo **3** y *tert*-butilamina en una proporción molar 1:4 se calienta a 120 °C durante un día. Posteriormente, se calienta a reflujo durante tres horas para eliminar la amina libre en el medio de reacción. Tras llevar rápidamente a sequedad, se obtiene un sólido aceitoso de color naranja, el cual por RMN- ^1H se identifica como una mezcla de los compuestos **12** y **13** en una proporción 1:5.
- ✓ Vía B: Como se ha comentado anteriormente, el proceso reversible entre los compuestos **12** y **13** (Esquema 20, apartado I.I.2.4.A.) es similar al observado previamente, en nuestro grupo de investigación, para los complejos $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}t\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}t\text{Bu})]\}(\text{NMe}_2)_2]$ y $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}t\text{Bu})]_2\}(\text{NMe}_2)]$ (Esquema 8, apartado I.I.1.1.B.b.).^[39] Por tanto, la segunda vía de síntesis del derivado amido **13** se basa en una reacción de ataque nucleófilo intra- e intermolecular, de forma similar al proceso descrito en el esquema 9 (apartado I.I.1.1.B.b.), entre los complejos **3** y **12** (previamente aislado). Así tras calentar la mezcla de **3** y **12** en tolueno a 130 °C durante 24 horas y llevar a sequedad la mezcla resultante, se consigue aislar un sólido de color amarillo claro

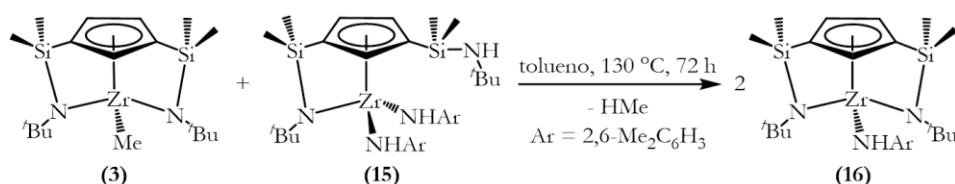
el cual se identifica como el derivado amido **13** completamente puro en un 88% de rendimiento.

El complejo **15** se obtiene fácilmente al tratar el compuesto de partida **3** con dos equivalentes de 2,6-dimetilanilina. La mezcla de reacción se calienta en tolueno durante 17 horas a 70 °C y posteriormente se lleva a sequedad para aislar el compuesto **15** como un sólido de color naranja-amarillo en un 87% de rendimiento (Esquema 24).



Esquema 24: Síntesis del complejo bis(arilamido) de zirconio **15**.

Basándonos en el mismo fundamento de reacción de ataque nucleófilo intra- e intermolecular que se ha descrito y nos ha permitido la síntesis del compuesto de zirconio **13** (Esquema 23), se ha decidido hacer reaccionar los complejos **3** y bis(arilamido) **15**, previamente aislado, en una proporción molar 1:1 en tolueno (Esquema 25). De esta forma, calentando la mezcla de reacción a 130 °C durante 72 horas y llevando a sequedad la mezcla resultante, se obtiene un sólido de color naranja que se identifica como el derivado arilamido $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]_2\}(\text{NHAr})]$ **16** (Ar = 2,6-Me₂C₆H₃) en un 90% de rendimiento, el cual no había sido detectado espectroscópicamente en el estudio preliminar (Esquema 21, apartado I.I.2.4.A.). De este complejo se han obtenido monocristales tras redisolución en *n*-hexano y enfriamiento a -20 °C pudiendo además ser caracterizado por difracción de rayos X.



Esquema 25: Síntesis del complejo **16** a través de una reacción de ataque nucleófilo intra- e intermolecular entre **3** y **15**.

I.I.2.5. Reacciones de transaminación:

En el apartado de reactividad del derivado metilo de titanio **2** se ha indicado que el complejo arilimido de titanio **9** ha sido detectado espectroscópicamente en una mezcla de productos finales obtenida en la reacción de **2** con tres equivalentes de ArNH₂ y en presencia de piridina (Esquema 18, apartado I.I.2.3.A.). Con el objeto de ampliar el estudio de la reactividad de este tipo de complejos, una vez aislado el complejo *tert*-butilimido de titanio **6**, se ha intentado hacer reaccionar con 2,6-dimetilanilina para que, por medio de una reacción de transaminación o de intercambio de grupos imido, se consiga obtener, a través de un proceso alternativo y de manera pura, el complejo arilimido de titanio **9**. El fundamento de este proceso se ha observado previamente en la

bibliografía para la síntesis de otros complejos imido.^[62, 63, 71, 73-75] Esta reacción se ha realizado a nivel de tubo de RMN, con el fin de hacer el seguimiento de la misma por espectroscopía de RMN-¹H. Sin embargo, al calentar a 90 °C durante 72 horas la mezcla de reacción del complejo **6** con 2,6-dimetilanilina en proporción molar 1:1 y en C₆D₆, se observa nuevamente una mezcla de productos en la que el compuesto mayoritario es el complejo **9**. La figura 16 recoge el espectro de RMN-¹H a campo alto obtenido en este experimento, y por simplicidad sólo se muestran las señales correspondientes a los 3H de los grupos SiMe, los 9H de los grupos *tert*-butilo y los 3H de los grupos metilo del arilo. Además, establece una comparación con el experimento descrito en el esquema 18 (apartado I.I.2.3.A.). Es importante observar que la formación de **9** a partir de **6** implica un cambio estereoquímico en el entorno del átomo del titanio.

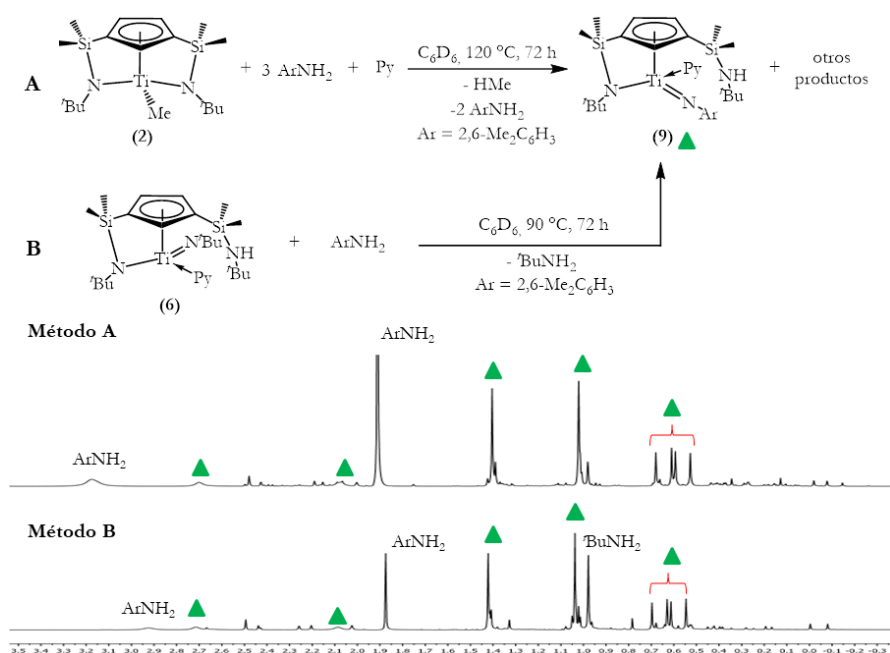


Figura 16: Registro de la reacción por RMN-¹H (C₆D₆) de **6** con 2,6-dimetilanilina (por comparación se incluye la reacción de **2** + 3 ArNH₂ + Py).

Basándonos en el mismo fundamento de reactividad (reacción de transaminación) se ha estudiado la posible transformación del complejo bis(*tert*-butilamido) de zirconio **12** mediante tratamiento con arilamina en el derivado bis(2,6-dimetilanilina) **15**. Es importante destacar que en el caso de titanio el intento se basaba en intercambiar ligandos imido, mientras que en el caso de zirconio la reacción tiene como objetivo intercambiar ligandos amido.^[63, 76]

Nuevamente, con el fin de llevar a cabo un mejor entendimiento de la reacción, se ha realizado un seguimiento de la misma por espectroscopía de RMN-¹H (Figura 17, por simplicidad sólo se muestra el espectro de RMN-¹H a campo alto, siendo marcadas únicamente las señales correspondientes a los 9H de los grupos *tert*-butilo y los 3H de los grupos metilo del arilo). Así y al contrario que en el caso de la reactividad del complejo **6** (Figura 16), al calentar a 100 °C durante 72 horas la mezcla de reacción del complejo **12**

(previamente aislado) con 2,6-dimetilanilina en proporción molar 1:2 y en 500 μL de C_6D_6 , por RMN- ^1H se observa la formación única del complejo bis(arilamido) de zirconio **15** (Figura 17C). Además, conviene destacar que en este experimento se ha podido identificar el producto intermedio bis(amido) mixto de zirconio **17**. Para este compuesto se detecta la formación de los dos isómeros $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]\}(\text{NH}^t\text{Bu})(\text{NHAr})]$ **17a** y **17b** ($\text{Ar} = 2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$) siendo uno de ellos (**17a**) el isómero mayoritario. Estos diastereoisómeros se generan por el efecto enantiotópico del anillo y el carácter estereogénico del centro metálico. Como se muestra en la figura 17B, a las 36 horas de calentar la mezcla de reacción a 100 $^\circ\text{C}$, por RMN- ^1H se observa una mezcla de los complejos **15**, **17a** y **17b** en proporción 11:4:1.

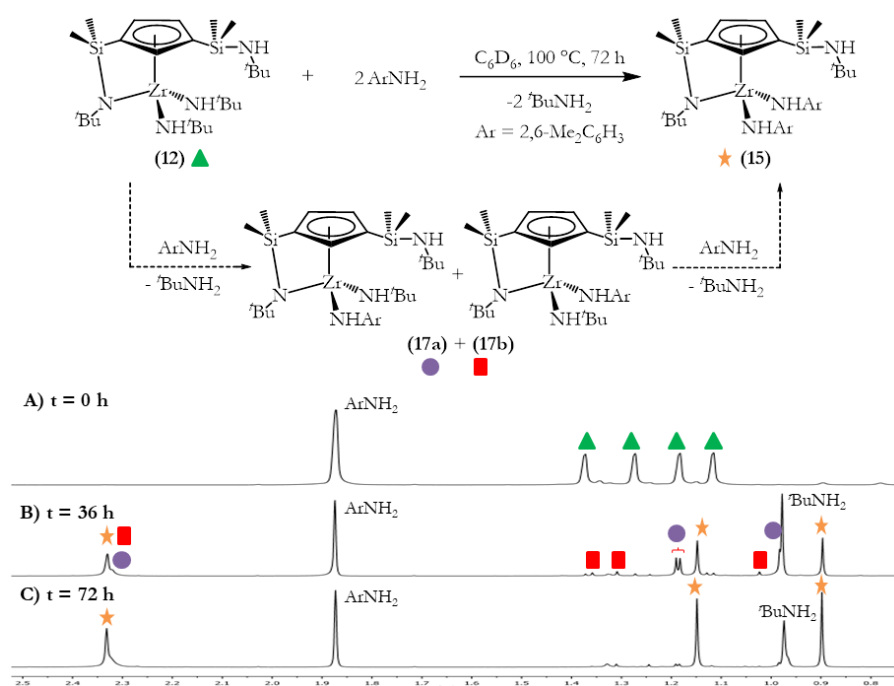


Figura 17: Registro cada cierto tiempo de la reacción de **12** y 2,6-dimetilanilina por RMN- ^1H (C_6D_6).

En conclusión, los resultados descritos en los apartados I.I.2.3., I.I.2.4. y I.I.2.5. constituyen ejemplos de comportamiento químico de derivados de titanio y zirconio, ejemplarizados a partir de los correspondientes derivados metilo disililamido-ciclopentadienilo **2** y **3**. El análisis de estos resultados nos permite observar las claras diferencias de dicho comportamiento químico que presenta el elemento cabecera del grupo 4 (titanio) frente al siguiente elemento de dicho grupo (zirconio). De esta forma:

1. Para titanio se ha conseguido identificar y preparar derivados imido estabilizados por coordinación de un ligando amina neutro. La coordinación del entorno metálico se completa con un ligando ciclopentadienilo que presenta, además, un sustituyente sililamido también coordinado al centro de titanio (complejos **4**, **6**, **8** y **9**) o un ligando ciclopentadienilo y un ligando *tert*-butilamido (complejos **5** y **7**).
2. Para zirconio, no se ha conseguido obtener complejos imido, llegándose a preparar exclusivamente complejos amido. El átomo de zirconio se estabiliza por

coordinación de un ligando ciclopentadienilo, completándose el entorno metálico con: i) un ligando metilo, un ligando sililamido y un ligando *tert*-butilamido o arilamido (complejos **11** y **14**, respectivamente); ii) un ligando sililamido y dos ligandos *tert*-butilamido o arilamido (complejos **12** y **15**, respectivamente); iii) dos ligandos sililamido y un ligando *tert*-butilamido o arilamido (complejos **13** y **16**, respectivamente); iv) un ligando sililamido, un ligando *tert*-butilamido y un ligando arilamido (complejo **17**, detectado espectroscópicamente).

3. Los derivados de titanio no nos han permitido llevar a cabo reacciones de transaminación, de forma limpia, que implicaran el intercambio de ligandos imido. Por el contrario, para el caso de zirconio se han conseguido reacciones de intercambio de ligandos amido (transformación de **12** en **15**) a través de un proceso de transaminación.

I.1.2.6. Caracterización estructural de los complejos imido de titanio 4-9 y amido de zirconio 11-17:

El aislamiento del complejo *tert*-butilimido de titanio **6** y de los complejos amido de zirconio **12**, **13**, **15** y **16**, ha permitido su identificación y caracterización estructural mediante análisis elemental de C, H y N, espectroscopía de RMN- ^1H , ^{13}C , ^{29}Si y ^{15}N y, adicionalmente, habiendo conseguido el aislamiento de los monocristales del complejo arilamido de zirconio **16**, ha sido posible realizar el estudio de su estructura molecular por difracción de rayos X.

Los complejos de titanio **4**, **5**, **7-9** y de zirconio **11** y **14**, a pesar de no haber sido aislados se han podido caracterizar estructuralmente por medio de la espectroscopía de RMN- ^1H , ^{13}C , ^{29}Si y ^{15}N .

La caracterización completa por espectroscopía de RMN de los compuestos **4-9** y **11-16** se ha logrado mediante la aplicación de los experimentos bidimensionales tales como HMBC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, HSQC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, HMBC- $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$, HSQC- $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$ (en algunos casos), HMBC- $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$, NOESY y COSY.

Las especies **17a** y **17b** se han detectado como intermedios de reacción y se han caracterizado mediante espectroscopía de RMN- ^1H , ^{29}Si y ^{15}N (estas dos últimas técnicas sólo se han aplicado para la especie **17a**).

I.1.2.6.A. Espectroscopía de RMN:

a) Complejos imido de titanio 4-9:

a) Espectroscopía de RMN- ^1H y ^{13}C :

❖ Complejos 4, 6, 8 y 9:

Los complejos **4**, **6**, **8** y **9** presentan un único puente silil- η^1 -amido y son moléculas disimétricas debido al carácter enantiotópico del anillo ciclopentadienilo y además,

presentan un centro estereogénico en el átomo de titanio. Son moléculas quirales y pertenecen, por tanto y como se ha comentado en el apartado I.I.2.3.A., al grupo de simetría C_1 al no disponer de elementos de simetría. En consecuencia, el análisis de los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C pone de manifiesto este comportamiento estructural.

En las tablas 2 y 3 se recogen los desplazamientos químicos de RMN- ^1H y ^{13}C , así como las asignaciones realizadas para cada uno de los complejos indicados. En estas tablas se incluye la numeración que se ha asignado a los átomos de carbono del anillo ciclopentadienilo, lo que va a permitir una mayor aclaración en las asignaciones que se van a ir realizando en determinados desplazamientos químicos.

Tabla 2: Desplazamientos químicos en los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C de **4** y **6**.

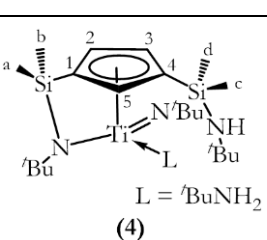
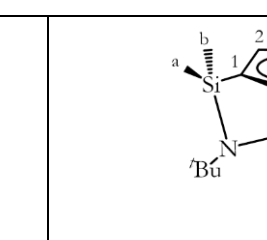
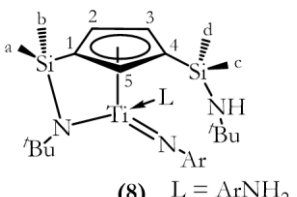
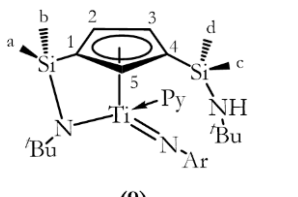
| |  <p>(4)</p> | |  <p>(6)</p> | |
|-------------------------------|---|---|--|---|
| ppm | RMN- ^1H (C_6D_6) | RMN- ^{13}C (C_6D_6) | RMN- ^1H (C_6D_6) | RMN- ^{13}C (C_6D_6) |
| -SiMe- | <u>SiMe₂NH<i>t</i>Bu:</u> 0,36 (3H, s) 0,41 (3H, s) <u>SiMe₂(η^1-N<i>t</i>Bu):</u> 0,49 (3H, s) 0,69 (3H, s) | <u>SiMe₂NH<i>t</i>Bu:</u> 2,7 (c) 4,4 (d) <u>SiMe₂(η^1-N<i>t</i>Bu):</u> 2,9 (a) 3,4 (b) | <u>SiMe₂NH<i>t</i>Bu:</u> -0,11 (3H, s) 0,06 (3H, s) <u>SiMe₂(η^1-N<i>t</i>Bu):</u> 0,66 (3H, s) 0,69 (3H, s) | <u>SiMe₂NH<i>t</i>Bu:</u> 2,5 (c) 1,9 (d) <u>SiMe₂(η^1-N<i>t</i>Bu):</u> 3,2 (a) 2,3 (b) |
| -NH <i>t</i> Bu | 1,13 (9H, s) | 33,8/50,2 (C_{cuat}) | 1,09 (9H, s) | 33,9/49,7 (C_{cuat}) |
| -NH <i>t</i> Bu | 0,91 (1H, sa) | - | 0,77 (1H, sa) | - |
| η^1 -N <i>t</i> Bu | 1,69 (9H, s) | 36,2/56,7 (C_{cuat}) | 1,53 (9H, s) | 35,7/56,1 (C_{cuat}) |
| Ti=N <i>t</i> Bu | 1,28 (9H, s) | 33,9/65,7 (C_{cuat}) | 1,39 (9H, s) | 33,9/65,8 (C_{cuat}) |
| Ti←L | L = <i>t</i> BuNH ₂ | | L = C ₅ H ₅ N (Py) | |
| | <u><i>t</i>BuNH₂:</u> 1,05 (9H, s) <u><i>t</i>BuNH₂:</u> 2,52 (1H, da, $J = 12,0$ Hz) 3,30 (1H, da, $J = 12,0$ Hz) | <u><i>t</i>BuNH₂:</u> 31,5/50,2 (C_{cuat}) <u><i>t</i>BuNH₂:</u> - - | 6,34-6,40 (2H _m , m) 6,69 (1H _p , tt, $J = 7,7, 1,7$ Hz) 8,76 (2H _o , dt, $J = 4,9, 1,7$ Hz) | 123,6 138,2 153,7 |
| C ₅ H ₃ | 5,97 (1H, m) 6,24 (1H, m) 7,40 (1H, m) | 110,0 (C_{ipso} (1)) 123,0 (CH(5)) 115,3 (CH(2)) 121,1 (CH(3)) 122,6 (C_{ipso} (4)) | 6,13 (1H, t, $J = 1,8$ Hz) 6,44 (1H, dd, $J = 2,8, 2,0$ Hz) 7,65 (1H, dd, $J = 2,8, 1,7$ Hz) | 110,5 (C_{ipso} (1)) 125,0 (CH(5)) 116,3 (CH(2)) 120,2 (CH(3)) 125,1 (C_{ipso} (4)) |

Tabla 3: Desplazamientos químicos en los espectros de RMN-¹H y -¹³C de **8** y **9**.

| |  (8) L = ArNH ₂ | |  (9) | |
|-----------------------------------|---|--|--|---|
| ppm | RMN- ¹ H (C ₆ D ₆) | RMN- ¹³ C (C ₆ D ₆) | RMN- ¹ H (C ₆ D ₆) | RMN- ¹³ C (C ₆ D ₆) |
| -SiMe- | <u>SiMe₂NH^tBu:</u> 0,40 (3H, s) 0,51 (3H, s) <u>SiMe₂(η¹-N^tBu):</u> 0,53 (3H, s) 0,58 (3H, s) | <u>SiMe₂NH^tBu:</u> 4,1 (d) 3,2 (c) <u>SiMe₂(η¹-N^tBu):</u> 3,2 (a) 1,1 (b) | <u>SiMe₂NH^tBu:</u> 0,55 (3H, s) 0,63 (3H, s) <u>SiMe₂(η¹-N^tBu):</u> 0,61 (3H, s) 0,70 (3H, s) | <u>SiMe₂NH^tBu:</u> 4,4 (d) 3,5 (c) <u>SiMe₂(η¹-N^tBu):</u> 3,4 (b) 1,5 (a) |
| -NH ^t Bu | 0,94 (9H, s) | 33,1/49,2 (C _{cuat}) | 1,04 (9H, s) | 33,5/49,6 (C _{cuat}) |
| -NH ^t Bu | 1,73 (1H, sa) | - | 2,03 (1H, sa) | - |
| η ¹ -N ^t Bu | 1,33 (9H, s) | 34,8/58,3 (C _{cuat}) | 1,42 (9H, s) | 35,2/59,0 (C _{cuat}) |
| Ti=NAr | <u>2,6-Me₂C₆H₃N:</u> 2,26 (3H, s) 2,59 (3H, s) <u>2,6-Me₂C₆H₃N:</u> 6,67-7,13 (3H, m) | <u>2,6-Me₂C₆H₃N:</u> 21,8 (CH ₃ -C(2)) 20,9 (CH ₃ -C(6)) <u>2,6-Me₂C₆H₃N:</u> 159,3(C _{ipso} (1)-N) 128,9(C _{ipso} (2)-CH ₃) 132,3(C _{ipso} (6)-CH ₃) 118,6 (CH(4)) 127,6 (CH(3)) 128,6 (CH(5)) | <u>2,6-Me₂C₆H₃N:</u> 2,10 (3H, sa) 2,72 (3H, sa) <u>2,6-Me₂C₆H₃N:</u> 6,64-6,70 (1H, m) 6,86-7,12 (2H, m) | <u>2,6-Me₂C₆H₃N:</u> 17,6 (CH ₃ -C) 21,6 (CH ₃ -C) <u>2,6-Me₂C₆H₃N:</u> 159,4 (C _{ipso} (1)-N) 118,6 (CH) El resto de señales no se ha podido determinar |
| Ti←L | L = 2,6-Me ₂ C ₆ H ₃ NH ₂ | | L = C ₅ H ₅ N (Py) | |
| | <u>2,6-Me₂C₆H₃NH₂:</u> 2,11 (6H, s) <u>2,6-Me₂C₆H₃NH₂:</u> 6,67-7,13 (3H, m) <u>2,6-Me₂C₆H₃NH₂:</u> 3,45 (1H, da, J = 11,0 Hz) 5,05 (1H, da, J = 11,0 Hz) | <u>2,6-Me₂C₆H₃NH₂:</u> 18,7 <u>2,6-Me₂C₆H₃NH₂:</u> 141,1 (C _{ipso} -N) 126,5 (C _{ipso} -CH ₃) 128,9(CH _m), 124,7(CH _p) <u>2,6-Me₂C₆H₃NH₂:</u> - - | 6,31-6,38 (2H _m , m) 6,64-6,70 (1H _p , m) 8,61 (2H _o , dt, J = 5,0, 1,6 Hz) | 123,9 138,4 151,2 |
| C ₅ H ₃ | 5,60-5,69 (2H, m) 6,56 (1H, m) | 113,1 (C _{ipso} (1)) 121,3 (CH(2)) 126,1 (CH(3)) 121,7 (CH(5)) 128,6 (C _{ipso} (4)) | 5,94 (1H, t, J = 2,4 Hz) 6,20 (1H, t, J = 2,3 Hz) 6,75 (1H, m) | 112,6 (C _{ipso} (1)) 122,5 (CH(2)) 125,8 (CH(3)) 120,3 (CH(5)) 128,6 (C _{ipso} (4)) |

Se comentará, a continuación, el conjunto de señales observadas en los espectros obtenidos para este conjunto de complejos, desglosándolas en función del tipo de ligando.

☞ Señales del anillo ciclopentadienilo y sustituyentes:

Los espectros muestran a campo alto cuatro señales para los grupos metilo unidos a silicio, dos singletes (^1H) y cuatro resonancias (^{13}C) para los dos grupos *terc*-butilo de los grupos sililamido y sililamino y un singlete (^1H) para el protón unido a nitrógeno. A campo bajo, se observa un sistema de señales de espín ABC (^1H) y cinco resonancias (^{13}C) para los protones y carbonos del anillo, respectivamente.

Los espectros de RMN- ^{13}C además de confirmar la asignación estructural basada en los datos de RMN- ^1H , ofrecen una información valiosa sobre otras características estructurales. Por ejemplo, permiten determinar la presencia de puentes silil- η^1 -amido o de grupos sililamino en los compuestos. Así el valor del desplazamiento químico en RMN- ^{13}C del átomo de carbono cuaternario de los grupos *terc*-butilo nos permite diferenciar entre los grupos *terc*-butilo que pertenecen al grupo sililamido puente y los que no se encuentran coordinados (Tabla 4).

Tabla 4: Desplazamientos en ppm de los C_{cuat} del grupo silil *terc*-butilamido y del grupo silil *terc*-butilamino (C_6D_6).

| | 4 | 6 | 8 | 9 |
|---|------|------|------|------|
| $\text{NH}^t\text{Bu}_{\text{cuaternario}}$ | 50,2 | 49,7 | 49,2 | 49,6 |
| $\text{N}^t\text{Bu}_{\text{cuaternario}}$ | 56,7 | 56,1 | 58,3 | 59,0 |

De acuerdo con los datos reflejados en la tabla 4, se puede concluir que cuando el grupo amido enlazado al grupo *terc*-butilo participa de un enlace quelato,^[77] la resonancia del átomo de carbono cuaternario se sitúa en torno a 56-59 ppm. En este caso, el nitrógeno presenta un entorno triangular plano con una hibridación sp^2 y actúa como un ligando dador π cediendo el par de electrones, situado en el orbital p, a los orbitales d vacíos de silicio y del centro metálico. Por el contrario, cuando el grupo NH^tBu se encuentra unido únicamente a silicio como grupo terminal lo consideramos como *terc*-butilamino, y la señal del C_{cuat} se sitúa en torno a 49-50 ppm puesto que el nitrógeno únicamente compensa la deficiencia electrónica del átomo de silicio. Por otro lado, en la tabla 4 se observa que el desplazamiento a campo bajo observado para el átomo de carbono cuaternario del grupo *terc*-butilo del puente sililamido con respecto al observado en el grupo sililamino terminal, es más acusado cuando el centro de titanio se encuentra enlazado al grupo arilimido ($\Delta\delta \approx 9$ ppm, complejos **8** y **9**) que cuando se une al grupo *terc*-butilimido ($\Delta\delta \approx 6$ ppm, complejos **4** y **6**). Esto puede deberse a la hibridación del átomo de carbono en el enlace $\text{Ti}=\text{N}-\text{C}$: la hibridación sp^2 del arilo hace que retire más densidad electrónica del nitrógeno del ligando imido, con lo que la acidez del centro de titanio es mayor. En consecuencia, el átomo de titanio requiere más densidad electrónica

por parte del grupo amido puente en los complejos **8** y **9**, lo que se refleja en los valores de los desplazamientos químicos del C_{cuat} del grupo *terc*-butilamido puente situados a campo más bajo.

También son característicos en el espectro de RMN- ^{13}C los desplazamientos químicos de los átomos de carbono *ipso* del anillo ciclopentadienilo, que se observan como dos señales debido a la simetría C_1 de los complejos (Tabla 5). El desplazamiento químico del C_{ipso} de los puentes silil- η^1 -amido se sitúa a campo más alto^[78] que los restantes átomos de carbono del anillo (110-113 ppm para nuestros complejos). Este comportamiento^[23] es similar al observado en complejos *ansa*-d ciclopentadienilo^[79] convencionales. El desplazamiento químico del C_{ipso} de los grupos no puenteados presenta generalmente un comportamiento inverso^[45] observando en este caso unos desplazamientos químicos en RMN- ^{13}C en torno a 120-130 ppm. Todo ello se debe a la rigidez impuesta por el puente silil- η^1 -amido que hace que la densidad electrónica del anillo migre hacia el C_{ipso} y, por tanto, la señal se desplace a campo más alto.^[78]

Tabla 5: Desplazamientos en ppm de los C_{ipso} del anillo ciclopentadienilo (C_6D_6).

| | 4 | 6 | 8 | 9 |
|---|----------|----------|----------|----------|
| $C_{\text{ipso}}\text{-SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})$ | 122,6 | 125,1 | 128,6 | 128,6 |
| $C_{\text{ipso}}\text{-SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})$ | 110,0 | 110,5 | 113,1 | 112,6 |

☞ Señales del grupo imido:

En los espectros de RMN- ^1H , cabe destacar la presencia de las señales características de los grupos R en cada uno de los ligandos imido unidos a titanio. En los complejos **4** y **6** es característico el singlete de los tres grupos metilo procedentes del ligando *terc*-butilo (1,28 ppm para **4** y 1,39 ppm para **6**), mientras que en los complejos **8** y **9** son característicos los dos singletes de los dos grupos metilo del anillo los cuales aparecen en torno a 2 ppm (2,26/2,59 ppm para **8** y 2,10/2,72 ppm para **9**).

Los datos de RMN- ^1H y ^{13}C del grupo imido reflejados en las tablas 2 y 3, concuerdan con lo observado en la bibliografía.^[74, 75, 80] Por ejemplo, el átomo de carbono cuaternario del grupo *terc*-butilimido de los complejos descritos en la bibliografía, presenta un desplazamiento químico elevado (en torno a 68 ppm), y este valor concuerda con los desplazamientos observados en los complejos **4** y **6** (Tabla 2). En estos casos, el desplazamiento químico del átomo C_{cuat} del grupo imido se sitúa en torno a 66 ppm.

La presencia del grupo imido unido al centro metálico ha quedado también confirmada a través del experimento bidimensional HMBC- $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$, el cual se comentará más adelante.

☞ Señales del grupo amina unido al centro de titanio:

Los espectros de RMN- ^1H para los complejos **4** y **8** muestran señales que aparecen como dobletes anchos a campo medio y que se asignan a los dos protones del correspondiente grupo amina coordinada al centro de titanio. La presencia de la amina coordinada queda avalada por el experimento bidimensional homonuclear COSY. La figura 18 muestra los dos espectros bidimensionales COSY. La figura 18A corresponde a la mezcla de los complejos **4** y **5**, mientras que la figura 18B corresponde al complejo **8**. En ella se observa la presencia de dos señales para cada complejo, las cuales relacionan los dos protones del grupo amina coordinada al centro metálico.

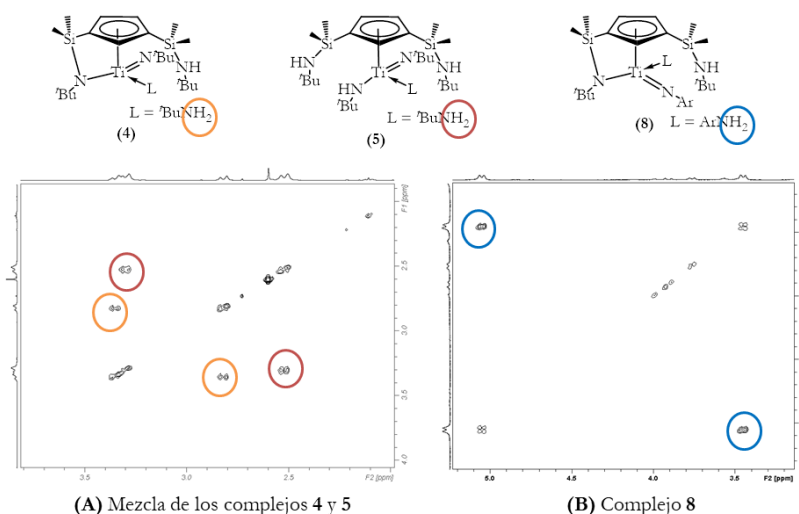


Figura 18: Espectros bidimensionales COSY (C_6D_6) de los complejos **4**, **5** y **8**.

Por otro lado, los datos espectroscópicos permiten diferenciar claramente la naturaleza del grupo R procedente de la amina coordinada al centro de titanio en cada uno de estos complejos. En el complejo **4** es característico el singlete de los tres grupos metilo procedentes del grupo *terc*-butilo (1,05 ppm), mientras que en el compuesto **8** se observa sólo una señal a campo medio correspondiente a los dos grupos metilo del arilo (2,11 ppm). El hecho de que para la arilamina (complejo **8**), se observen en el espectro de RMN- ^1H , dos dobletes anchos para los dos protones del grupo amina (consecuencia del grupo de simetría C_1) y un singlete de seis protones correspondiente a los dos grupos metilo del arilo (en lugar de dos singletes de tres protones cada uno), hace considerar que el giro en torno al enlace $\text{N-Csp}^2_{\text{Ar}}$ sea rápido, mientras que el enlace Ti-NH_2 no gira, o bien lo hace lentamente a escala de tiempos de RMN, posiblemente debido a que se encuentra más impedido estéricamente.

En los complejos **6** y **9**, la presencia de la piridina coordinada al centro metálico queda justificada por la observación en el espectro de RMN- ^1H de tres resonancias situadas a campo bajo y con una integral 2:1:2 (6,34-6,40/6,69/8,76 para **6** y 6,31-6,38/6,64-6,70/8,61 para **9**).

Los datos de RMN- ^1H y ^{13}C de la amina coordinada al centro de titanio, reflejados en las tablas 2 y 3, concuerdan con lo observado en la bibliografía.^[74, 75, 80]

☞ Orientación de los grupos imido y amina:

Como se ha comentado en el apartado I.I.2.3.A., los complejos **4**, **6**, **8** y **9** presentan quiralidad debido al carácter enantiotópico del anillo ciclopentadienilo y al carácter asimétrico del centro metálico, por lo que tienen la posibilidad de obtener diastereómeros, como se muestra en la figura 12 (apartado I.I.2.3.A.). Para determinar la orientación de los grupos imido y amina coordinada y, por tanto, saber qué diastereómero se forma en la reacción, se ha realizado el experimento bidimensional NOESY para cada uno de los complejos:

- ✓ Para los complejos **4** (Figura 19A) y **6** (Figura 19B), se observa la existencia de una correlación entre la señal correspondiente a los nueve protones del grupo *tert*-butilimido y la señal correspondiente al protón unido al átomo de carbono C3 del anillo ciclopentadienilo, lo que indica que el grupo imido está situado próximo a los átomos C2 y C3 del anillo y, por tanto, la *tert*-butilamina o la piridina coordinada se encuentra orientada al átomo C5.

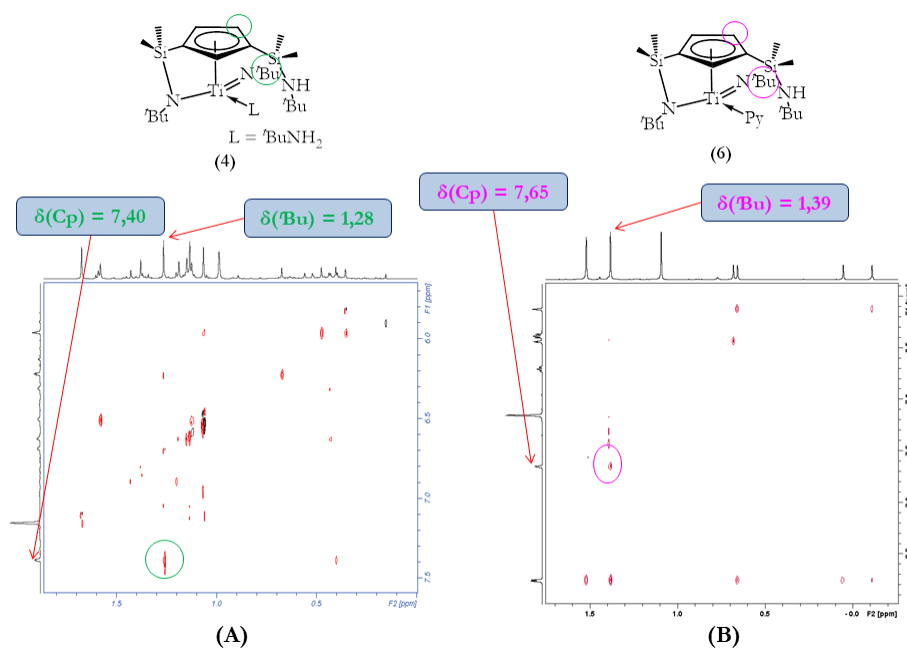


Figura 19: Espectros bidimensionales NOESY (C_6D_6) de los complejos **4** (A) y **6** (B).

- ✓ En los complejos **8** (Figura 20) y **9** (Figura 21) se observa una correlación entre los protones metilo del grupo arilimido y el protón unido al átomo C5 del anillo ciclopentadienilo, o bien también, entre la amina coordinada al centro de titanio y los dos protones unidos a los átomos C2 y C3 del anillo. En la figura 20, se observan dos señales para el complejo **8**, las cuales correlacionan, por un lado el singlete de los dos grupos metilo de la arilamina coordinada con los dos multipletes de los protones unidos a los átomos C2 y C3 del anillo ciclopentadienilo y por otro lado, el singlete correspondiente a uno de los grupos metilo del arilimido con el multiplete del protón unido al átomo C5 del anillo.

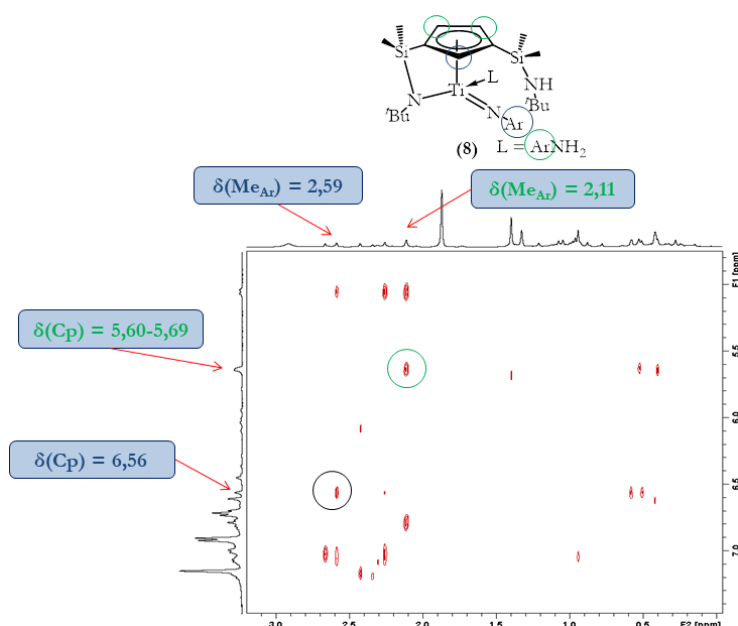


Figura 20: Espectro bidimensional NOESY (C_6D_6) del complejo **8**.

En la figura 21, se observan cuatro señales para el complejo **9**, las cuales correlacionan el doblete de triplete de los dos protones (en posición *orto*) correspondiente a la piridina con las dos resonancias de los grupos $CH(2)$ y $CH(3)$ del anillo ciclopentadienilo.

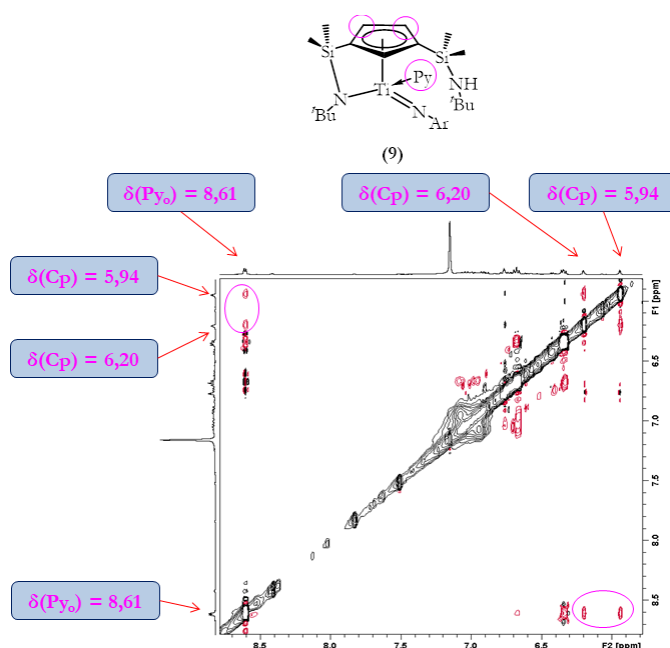


Figura 21: Espectro bidimensional NOESY (C_6D_6) del complejo **9**.

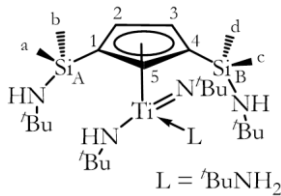
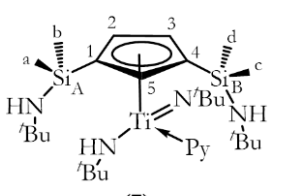
Estos datos ponen de manifiesto que en los complejos **4** y **6** el ligando imido se encuentra orientado hacia los átomos de carbono C2 y C3 del anillo ciclopentadienilo, mientras que en los complejos **8** y **9**, la orientación es la contraria con el ligando imido colocado hacia la posición determinada por el átomo de carbono C5 del anillo ciclopentadienilo.

❖ Complejos 5 y 7:

Los complejos **5** y **7** presentan dos grupos sililamino unidos al anillo ciclopentadienilo en posición 1,3 y el entorno del metal presenta un grupo imido, un grupo amido y la amina coordinada. Por tanto y como se ha comentado en el apartado II.2.3.A., se tratan de moléculas con grupo de simetría C_1 , pero a diferencia de los complejos **4**, **6**, **8** y **9**, presentan quiralidad únicamente derivada del carácter asimétrico del centro de titanio.

En la tabla 6 se recogen los desplazamientos químicos encontrados en los espectros de RMN- 1H y ^{13}C de ambos compuestos, así como las asignaciones realizadas para cada uno de ellos.

Tabla 6: Desplazamientos químicos en los espectros de RMN- 1H y ^{13}C de **5** y **7**.

| |  (5) | |  (7) | |
|-------------------------------|--|--|--|--|
| ppm | RMN- 1H (C_6D_6) | RMN- ^{13}C (C_6D_6) | RMN- 1H (C_6D_6) | RMN- ^{13}C (C_6D_6) |
| -SiMe- | <u>SiMe₂NHtBu (B):</u> 0,44 (3H, s) 0,45 (3H, s) <u>SiMe₂NHtBu (A):</u> 0,53 (3H, s) 0,57 (3H, s) | <u>SiMe₂NHtBu (B):</u> 3,9 (c) 3,4 (d) <u>SiMe₂NHtBu (A):</u> 3,6 (b) 4,3 (a) | <u>SiMe₂NHtBu (B):</u> 0,13 (3H, s) 0,25 (3H, s) <u>SiMe₂NHtBu (A):</u> 0,52 (6H, s) | <u>SiMe₂NHtBu (B):</u> 3,0 (d) 2,8 (c) <u>SiMe₂NHtBu (A):</u> 3,6 (a) o (b) 4,0 (a) o (b) |
| -NHtBu (B) | 1,15 (9H, s) | 34,0/50,0 (C_{cuat}) | 1,11 (9H, s) | 34,0/49,8 (C_{cuat}) |
| -NHtBu (B) | No se ha podido determinar | - | No se ha podido determinar | - |
| -NHtBu (A) | 1,19 (9H, s) | 34,0/49,9 (C_{cuat}) | 1,21 (9H, s) | 34,0/49,8 (C_{cuat}) |
| -NHtBu (A) | No se ha podido determinar | - | No se ha podido determinar | - |
| Ti=NtBu | 1,39 (9H, s) | 34,2/66,3 (C_{cuat}) | 1,31 (9H, s) | 33,6/66,3 (C_{cuat}) |
| Ti-NHtBu | 1,59 (9H, s) | 35,8/55,4 (C_{cuat}) | 1,53 (9H, s) | 35,7/55,2 (C_{cuat}) |
| Ti-NHtBu | 6,52 (1H, sa) | - | 6,79 (1H, sa) | - |
| Ti←L | L = tBuNH ₂ | | L = C ₅ H ₅ N (Py) | |
| | <u>tBuNH₂:</u> 1,12 (9H, s) <u>tBuNH₂:</u> 2,82 (1H, da, J = 12,3 Hz) 3,34 (1H, da, J = 12,3 Hz) | <u>tBuNH₂:</u> 31,6/49,8 (C_{cuat}) <u>tBuNH₂:</u> - - | 6,46-6,52 (2H _m , m) 6,74-6,85 (1H _p , m) 8,67-8,72 (2H _o , m) | 123,1 137,3 153,5 |
| C ₅ H ₃ | 6,32 (1H, m) | 118,3 ($C_{ipso}(4)$) 117,3 (CH(3)) | 6,13 (1H, m) | 119,8 ($C_{ipso}(4)$) 119,8 (CH(3)) |

| | | | | |
|--|------------------------------|---|------------------------------|---|
| | 6,64 (1H, m) 6,70 (1H, m) | 127,0 (CH(5)) 116,2 (CH(2)) 119,7 (C _{ipso} (1)) | 6,87 (1H, m) 6,90 (1H, m) | 125,7 (CH(5)) 116,4 (CH(2)) 120,3 (C _{ipso} (1)) |
|--|------------------------------|---|------------------------------|---|

Siguiendo la misma ordenación que se ha hecho para los complejos **4**, **6**, **8** y **9**, se comentará, a continuación, el conjunto de señales observadas en los espectros obtenidos para los dos compuestos, desglosándolas en función del tipo de ligando.

☞ Señales del anillo ciclopentadienilo y sustituyentes:

Los espectros muestran a campo alto cuatro señales para los cuatro grupos metilo unidos a silicio, dos singletes (¹H) y cuatro resonancias (¹³C) para los dos grupos *terc*-butilo de los dos grupos sililamino. Los dos protones unidos al nitrógeno del enlace sililamino no han podido ser determinados por ningún experimento. A campo bajo, se observa un sistema de señales de espín ABC (¹H) y cinco resonancias (¹³C) para los protones y carbonos del anillo, respectivamente.

Los desplazamientos químicos en RMN-¹³C de los dos C_{ipso} del anillo ciclopentadienilo se sitúan en torno a 120 ppm, indicando que a diferencia de los complejos de geometría forzada **4** y **6** (Tabla 5) y de acuerdo con lo comentado anteriormente, presentan dos grupos sililamino.^[45] Además, el valor del desplazamiento químico del átomo de carbono cuaternario de los grupos *terc*-butilo, situado en torno a 50 ppm, nos confirma la presencia de los dos sustituyentes sililamino en el anillo ciclopentadienilo.^[77]

☞ Señales del grupo imido:

En el espectro de RMN-¹H, es característico el singlete de los tres grupos metilo procedentes del ligando *terc*-butilimido (1,39 ppm para **5** y 1,31 ppm para **7**), cuyo desplazamiento químico es análogo al observado para los complejos *terc*-butilimido de titanio **4** y **6**. En el espectro de RMN-¹³C, cabe destacar la resonancia correspondiente al átomo de carbono cuaternario del grupo *terc*-butilimido, situada en torno a 66 ppm, y por tanto, similar a la observada en los complejos **4** y **6** y los descritos en la bibliografía.^[74, 75, 80]

La presencia del grupo imido unido al centro metálico ha quedado también confirmada a través del experimento bidimensional HMBC-¹⁵N{¹H}, el cual se comentará más adelante.

☞ Señales del grupo amido:

El espectro de RMN-¹H muestra un singlete asignable a los tres grupos metilo del ligando *terc*-butilamido (1,59 ppm para **5** y 1,53 ppm para **7**) y un singlete ancho para el protón unido al átomo de nitrógeno de este mismo ligando situado a campo bajo (6,52 ppm para **5** y 6,79 ppm para **7**).^[75] En el espectro de RMN-¹³C aparece la resonancia característica correspondiente al átomo de carbono cuaternario del grupo *terc*-butilamido, situada en torno a 55 ppm.

La presencia del enlace titanio-amido queda avalada por la aplicación de dos experimentos bidimensionales heteronucleares:

- ✓ HMBC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$: Se observan dos señales que correlacionan el singlete ancho del protón unido al nitrógeno con el átomo de carbono cuaternario y con los tres grupos metilo procedente del grupo $\text{Ti-NH}^t\text{Bu}$ (Figura 22).

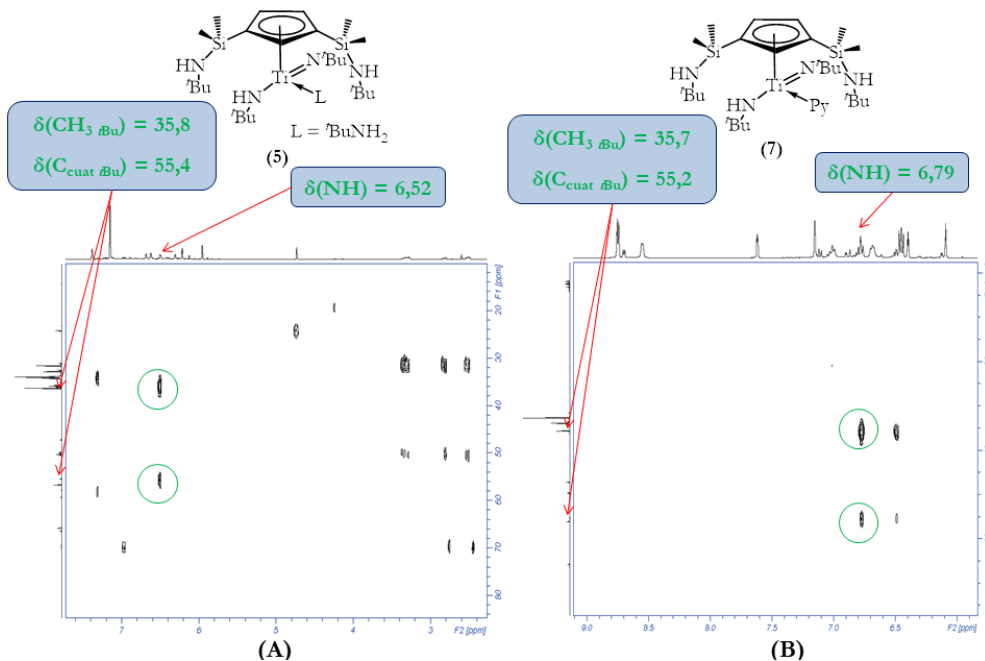


Figura 22: Espectros bidimensionales HMBC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (C_6D_6) de **5** (A) y **7** (B).

- ✓ HMBC- $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$: Se observa una señal que correlaciona el singlete ancho del protón unido al nitrógeno con la señal del átomo de nitrógeno del grupo $\text{Ti-NH}^t\text{Bu}$ (Figura 23).

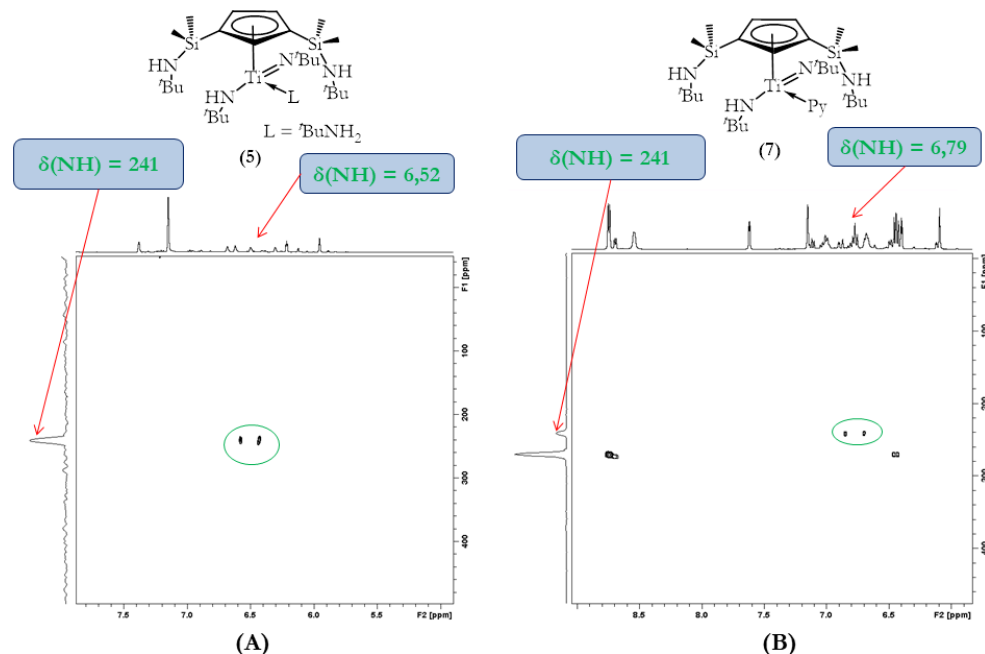


Figura 23: Espectros bidimensionales HMBC- $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$ (C_6D_6) de **5** (A) y **7** (B).

☞ Señales del grupo amina unido al centro de titanio:

El espectro de RMN-¹H del complejo **5** presenta las dos señales que aparecen como dobletes anchos a campo medio correspondientes a los dos protones del grupo amina coordinada al centro de titanio (2,82 y 3,34 ppm). La presencia de la amina coordinada al centro metálico en el compuesto **5** queda avalada por el experimento bidimensional homonuclear COSY, del mismo modo que ocurre en los complejos **4** y **8**. Como se ha comentado anteriormente, en el espectro bidimensional COSY de la figura 18A, se observa la presencia de dos señales, las cuales relacionan los dos protones del grupo amina coordinada al centro metálico. Por otro lado, es característico el singlete de los tres grupos metilo correspondientes al ligando *terv*-butilamina (1,12 ppm), cuyo desplazamiento químico es análogo al observado para el complejo **4**.

En el complejo **7**, la presencia de la piridina coordinada al centro metálico queda justificada por la observación en el espectro de RMN-¹H de tres señales situadas a campo bajo y con una integral 2:1:2 (6,46-6,52/6,74-6,85/8,67-8,72 ppm).

b) Espectroscopía de RMN-¹⁵N y ²⁹Si:

Mediante la aplicación del experimento bidimensional HMBC-¹⁵N{¹H} se han podido determinar los desplazamientos químicos de ¹⁵N excepto para los complejos **8** y **9** en donde los grupos Ti←NH₂Ar y Ti=NAr al estar el átomo de nitrógeno unido a un grupo arilo, en lugar de un grupo *terv*-butilo, no se observa la correlación entre el átomo de nitrógeno y los dos grupos metilo del grupo arilo (Tabla 7). Aun así es posible establecer una serie de observaciones:

Tabla 7: Desplazamientos químicos de ¹⁵N (C₆D₆). Nota: Para los complejos **5** y **7**, las nomenclaturas A y B corresponden a las asignaciones de las figuras de la tabla 6.

| | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|--|-----|-------------|-----|-------------|----------------------------|----------------------------|
| Ti←NH ₂ R | 53 | 52 | - | - | No se ha podido determinar | - |
| Ti←C ₅ H ₅ N | - | - | 271 | 273 | - | 270 |
| Ti-NH <i>t</i> Bu | - | 241 | - | 241 | - | - |
| Ti=NR | 414 | 410 | 416 | 418 | No se ha podido determinar | No se ha podido determinar |
| SiMe ₂ (NH <i>t</i> Bu) | 63 | 62(B)/59(A) | 58 | 59(B)/59(A) | 60 | 61 |
| SiMe ₂ (η^1 -N <i>t</i> Bu) | 236 | - | 231 | - | 259 | 260 |

- ✓ En el enlace Ti=N, el solapamiento de los orbitales del titanio, que es un ácido duro, con los orbitales del átomo de nitrógeno, que actúa como base dura, es efectivo y además, el par de electrones solitario del nitrógeno se encuentra prácticamente coordinado al centro metálico. Por tanto, el nitrógeno presenta una

hibridación sp con un entorno lineal. Lo comentado se encuentra de acuerdo con el desplazamiento químico de ^{15}N en el grupo titanio imido que aparece en torno a 410-420 ppm, y concuerda con lo observado en la bibliografía.^[75, 80] Los complejos imido de titanio descritos en la bibliografía muestran un valor del ángulo de $\text{Ti}=\text{N}-\text{C}$ de 170° aproximadamente^[73-75, 80] y, por tanto, la geometría del átomo de nitrógeno es prácticamente lineal y avala la teoría de la hibridación sp del nitrógeno.

- ✓ El desplazamiento químico del átomo de nitrógeno en el grupo titanio amido aparece a 241 ppm (similar al de un puente silil- η^1 -amido). Por tanto, el nitrógeno del enlace titanio-amido terminal, al igual que el del puente sililamido, presenta una hibridación sp^2 .
- ✓ El desplazamiento químico del átomo de nitrógeno del grupo sililamino terminal, el cual presenta una hibridación sp^3 , se sitúa en torno a 60 ppm mientras que la señal del nitrógeno del puente sililamido de hibridación sp^2 se sitúa en torno a 230-260 ppm. Además, para los desplazamientos químicos del nitrógeno del grupo *ansa* nuevamente se observa un aumento del desplazamiento cuando el titanio se encuentra enlazado al ligando arilimido, con lo que concuerda con lo observado en los valores δ de los C_{cuat} del grupo silil *ter*-butilamido (Tabla 4).

El experimento bidimensional $\text{HMBC-}^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ ha permitido determinar los desplazamientos químicos de ^{29}Si para los compuestos **4-9**, excepto para el complejo arilimido de titanio **8** el cual no se ha podido obtener (Tabla 8). Esto nos ha permitido determinar, junto con la información obtenida en otros experimentos bidimensionales, el tipo de enlace Si-N que presenta cada compuesto de tal forma que la resonancia correspondiente a ^{29}Si de un enlace sililamino aparece en torno a -12 ppm, mientras que la resonancia correspondiente a ^{29}Si de un enlace silil- η^1 -amido aparece en torno a -25 ppm.

Tabla 8: Desplazamientos químicos de ^{29}Si (C_6D_6). Nota: Para los complejos **5** y **7**, las nomenclaturas A y B corresponden a las asignaciones de las figuras de la tabla 6.

| | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|--|-------|---------------------|-------|--------------------|----------------------------|-------|
| $\text{SiMe}_2(\text{NH}t\text{Bu})$ | -11,1 | -11,6(B)/ -12,1 (A) | -13,7 | -12,7(B)/ -13,6(A) | No se ha podido determinar | -12,8 |
| $\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}t\text{Bu})$ | -24,5 | - | -26,2 | - | No se ha podido determinar | -23,7 |

6) Complejos amido de zirconio 11-17:

a) Espectroscopía de RMN- ^1H y ^{13}C :

❖ **Complejos 11, 12, 14, 15, 17a y 17b:**

Los complejos **11**, **12**, **14**, **15**, **17a** y **17b** presentan estructuras asimétricas con un único puente silil- η^1 -amido y, por tanto, pertenecen, al igual que los complejos imido de titanio **4-9**, al grupo de simetría C_1 por no disponer de elementos de simetría. Sin embargo, presentan algunas diferencias entre ellas, las cuales se explicarán a continuación:

- ✓ Los complejos **11**, **14** y **17** (a y b) presentan quiralidad por el carácter enantiotópico del anillo ciclopentadienilo y debido al entorno asimétrico que presenta el átomo de zirconio. En consecuencia, hay posibilidad de obtener enantiómeros y diastereómeros, como ocurre con los compuestos de titanio **4**, **6**, **8** y **9** (Figura 24).

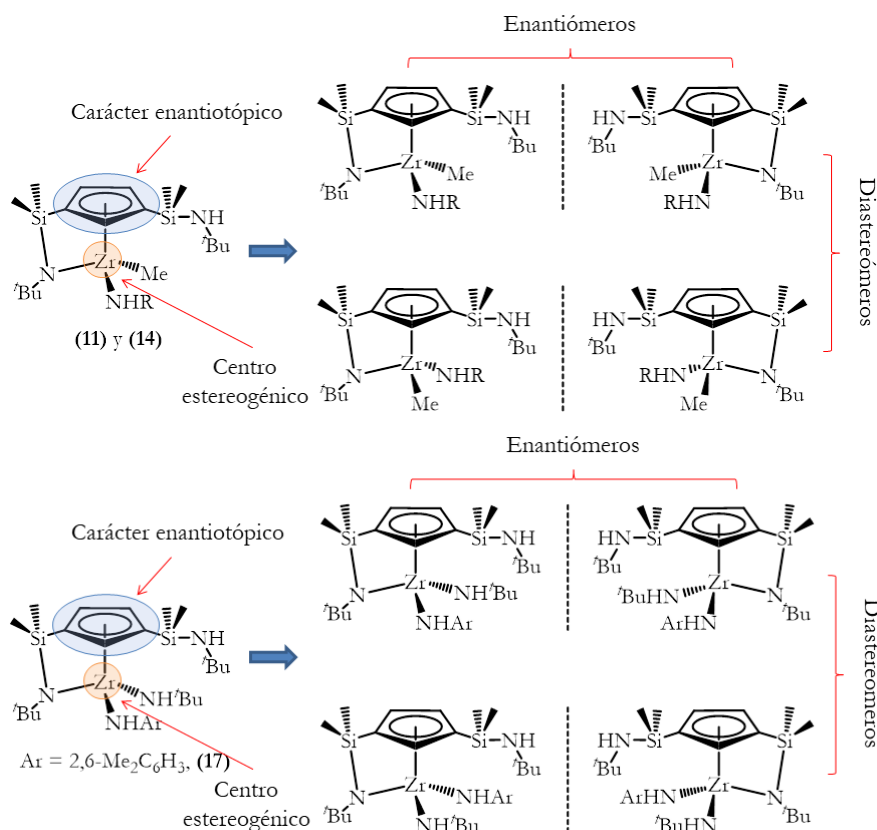


Figura 24: Posibilidad de formación de enantiómeros y diastereómeros en los complejos **11**, **14** y **17**.

- ✓ Los complejos **12** y **15** presentan únicamente derivada del carácter enantiotópico del anillo ciclopentadienilo y en consecuencia, sólo hay posibilidad de obtener enantiómeros (Figura 25).

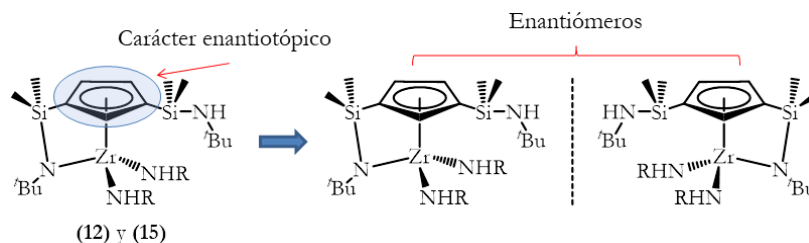
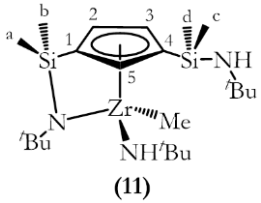
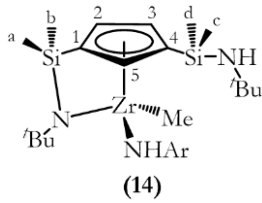


Figura 25: Posibilidad de formación de enantiómeros en los complejos **12** y **15**.

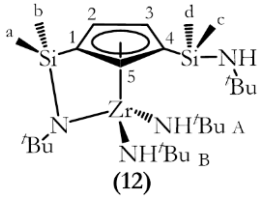
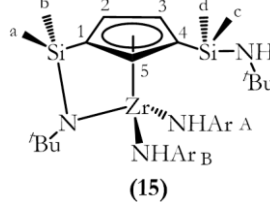
Estos aspectos estructurales quedan puestos de manifiesto claramente en el comportamiento espectroscópico de RMN de estos complejos. En las tablas 9 y 10 se recogen los desplazamientos químicos de las resonancias encontradas en RMN- ^1H y ^{13}C , así como las asignaciones realizadas para cada uno de los complejos. Como se ha indicado anteriormente, las especies **17a** y **17b** se han detectado como intermedios de reacción, apareciendo en el medio como especies minoritarias. La tabla 11 recoge algunos datos de su caracterización espectroscópica. Gracias al conocimiento adquirido en la caracterización de los otros complejos **11**, **12**, **14** y **15**, se ha podido elucidar la estructura e identificar los intermedios **17a** y **17b** (para estas especies, no se ha podido determinar la orientación de los grupos amido y, por tanto, establecer el diastereoisómero que se forma). En las tablas 9 y 10 se incluye la numeración que se ha asignado a los átomos de carbono del anillo ciclopentadienilo, para un mejor seguimiento de los comentarios sobre determinados desplazamientos químicos.

Tabla 9: Desplazamientos químicos en los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C de **11** y **14**.

| |  (11) | |  (14) | |
|-----------------------------|---|---|---|---|
| ppm | RMN- ^1H (C_6D_6) | RMN- ^{13}C (C_6D_6) | RMN- ^1H (C_6D_6) | RMN- ^{13}C (C_6D_6) |
| Zr-Me | 0,27 (3H, s) | 29,1 | 0,39 (3H, s) | 27,6 |
| -SiMe- | <u>SiMe₂NH^tBu:</u> 0,38 (3H, s) 0,46 (3H, s) <u>SiMe₂(η^1-N^tBu):</u> 0,48 (3H, s) 0,50 (3H, s) | <u>SiMe₂NH^tBu:</u> 2,5 (d) 2,5 (c) <u>SiMe₂(η^1-N^tBu):</u> 1,9 (a) 3,3 (b) | <u>SiMe₂NH^tBu:</u> 0,22 (3H, s) 0,25 (3H, s) <u>SiMe₂(η^1-N^tBu):</u> 0,44 (3H, s) 0,46 (3H, s) | <u>SiMe₂NH^tBu:</u> 2,3 (c) 2,7 (d) <u>SiMe₂(η^1-N^tBu):</u> 2,3 (b) 1,5 (a) |
| -NH ^t Bu | 1,08 (9H, s) | 33,8/49,7 (C_{cuat}) | 0,94 (9H, s) | 33,6/49,6 (C_{cuat}) |
| -NH ^t Bu | 0,69 (1H, sa) | - | 0,81(1H, sa) | - |
| η^1 -N ^t Bu | 1,39 (9H, s) | 34,9/55,3 (C_{cuat}) | 1,18 (9H, s) | 34,0/56,1 (C_{cuat}) |
| Zr-NHR | 1,22 (9H, s) | 34,7/54,9 (C_{cuat}) | <u>2,6-Me₂C₆H₃NH:</u> 2,18 (6H, s) | <u>2,6-Me₂C₆H₃NH:</u> 20,0 |

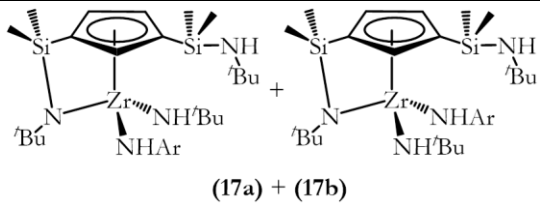
| | | | | |
|-------------------------------|--|---|--|---|
| | | | <u>2,6-Me₂C₆H₃NH:</u> 6,94-7,01 (2H, m) 6,66-6,73 (1H, m) | <u>2,6-Me₂C₆H₃NH:</u> 151,2 (C _{ipso} -N) 124,3 (C _{ipso} -CH ₃) 128,6 (CH _m) 124,7 (CH _p) |
| Zr-NHR | 3,45 (1H, sa) | - | 5,08 (1H, sa) | - |
| C ₅ H ₃ | 6,43 (1H, t, J = 1,8 Hz) 6,52 (1H, dd, J = 2,9, 2,0 Hz) 7,01 (1H, dd, J = 2,8, 1,8 Hz) | 110,6 (C _{ipso} (1)) 121,4 (CH(5)) 125,7 (CH(2)) 126,1 (CH(3)) 128,1 (C _{ipso} (4)) | 6,47 (1H, m) 6,69 (1H, m) 6,96 (1H, m) | 111,0 (C _{ipso} (1)) 125,3 (CH(2)) 124,7 (CH(5)) 126,3 (CH(3)) 128,5 (C _{ipso} (4)) |

Tabla 10: Desplazamientos químicos en los espectros de RMN-¹H y -¹³C de **12** y **15**.

| | | | | |
|----------------------|---|---|--|---|
| |  | |  | |
| ppm | RMN- ¹ H (C ₆ D ₆) | RMN- ¹³ C (C ₆ D ₆) | RMN- ¹ H (C ₆ D ₆) | RMN- ¹³ C (C ₆ D ₆) |
| -SiMe- | <u>SiMe₂NHtBu:</u> 0,46 (3H, s) 0,51 (3H, s) <u>SiMe₂(η¹-NtBu):</u> 0,57 (3H, s) 0,58 (3H, s) | <u>SiMe₂NHtBu:</u> 2,7 (d) 3,0 (c) <u>SiMe₂(η¹-NtBu):</u> 3,6 (b) 2,5 (a) | <u>SiMe₂NHtBu:</u> 0,31 (3H, s) 0,32 (3H, s) <u>SiMe₂(η¹-NtBu):</u> 0,48 (3H, s) 0,53 (3H, s) | <u>SiMe₂NHtBu:</u> 3,2 (c) 3,7 (d) <u>SiMe₂(η¹-NtBu):</u> 2,9 (b) 1,7 (a) |
| -NHtBu | 1,12 (9H, s) | 33,9/49,8 (C _{cuat}) | 0,90 (9H, s) | 33,4/49,5 (C _{cuat}) |
| -NHtBu | 0,78 (1H, sa) | - | 1,33 (1H, sa) | - |
| η ¹ -NtBu | 1,37 (9H, s) | 35,1/54,2 (C _{cuat}) | 1,15 (9H, s) | 34,4/56,2 (C _{cuat}) |
| Zr-NHR (A) | 1,18 (9H, s) | 34,7/55,2 (C _{cuat}) | <u>2,6-Me₂C₆H₃NH:</u> 2,33 (6H, s) <u>2,6-Me₂C₆H₃NH:</u> 7,11 (2H, d, J = 7,4 Hz) 6,91 (1H, t, J = 7,4 Hz) | <u>2,6-Me₂C₆H₃NH:</u> 21,1 <u>2,6-Me₂C₆H₃NH:</u> 153,2 (C _{ipso} -N) 128,8 (C _{ipso} -CH ₃) 128,7 (CH _m) 121,5 (CH _p) |
| Zr-NHR (A) | 4,29 (1H, sa) | - | 5,28 (1H, sa) | - |
| Zr-NHR (B) | 1,27 (9H, s) | 35,1/54,2 (C _{cuat}) | <u>2,6-Me₂C₆H₃NH:</u> | <u>2,6-Me₂C₆H₃NH:</u> |

| | | | | |
|-------------------------------|---|---|--|---|
| | | | 2,33 (6H, s) <u>2,6-Me₂C₆H₃NH:</u> 7,01 (2H, d, <i>J</i> = 7,4 Hz) 6,71 (1H, t, <i>J</i> = 7,4 Hz) | 21,1 <u>2,6-Me₂C₆H₃NH:</u> 151,1 (<i>C</i> _{ipso} -N) 124,6 (<i>C</i> _{ipso} -CH ₃) 129,0 (CH _m) 118,7 (CH _p) |
| Zr-NHR (B) | 3,70 (1H, sa) | - | 6,14 (1H, sa) | - |
| C ₅ H ₃ | 6,56 (1H, t, <i>J</i> = 2,0 Hz) 6,58 (1H, dd, <i>J</i> = 2,9, 2,0 Hz) 7,04 (1H, dd, <i>J</i> = 2,9, 1,8 Hz) | 111,6 (<i>C</i> _{ipso} (1)) 123,6 (CH(5)) 122,1 (CH(2)) 122,9 (CH(3)) 128,5 (<i>C</i> _{ipso} (4)) | 6,11 (1H, dd, <i>J</i> = 2,9, 2,0 Hz) 6,34 (1H, dd, <i>J</i> = 2,9, 2,0 Hz) 6,78 (1H, t, <i>J</i> = 2,0 Hz) | 111,5 (<i>C</i> _{ipso} (1)) 125,2 (CH(2)) 126,4 (CH(3)) 128,4 (CH(5)) 130,8 (<i>C</i> _{ipso} (4)) |

Tabla 11: Desplazamientos químicos en los espectros de RMN-¹H de **17a** y **17b**.

| | | |
|--|---|--|
|  <p>(17a) + (17b)</p> | | |
| | 17a | 17b |
| ppm | RMN- ¹ H (C ₆ D ₆) | RMN- ¹ H (C ₆ D ₆) |
| -SiMe- | <u>SiMe₂NH^tBu:</u> 0,29 (3H, s) 0,32 (3H, s) <u>SiMe₂(η¹-N^tBu):</u> 0,51 (3H, s) 0,58 (3H, s) | No se ha podido determinar |
| -NH ^t Bu | 0,98 (9H, s) | 1,02 (9H, s) |
| -NH ^t Bu | No se ha podido determinar | No se ha podido determinar |
| η ¹ -N ^t Bu | 1,18 (9H, s) | 1,31 o 1,36 (9H, s) |
| Zr-NH ^t Bu | 1,19 (9H, s) | 1,31 o 1,36 (9H, s) |
| Zr-NH ^t Bu | 4,33 (1H, sa) | 4,09 (1H, sa) |
| Zr-NHAr | <u>2,6-Me₂C₆H₃NH:</u> 2,33 (6H, s) <u>2,6-Me₂C₆H₃NH:</u> No se ha podido determinar | <u>2,6-Me₂C₆H₃NH:</u> 2,32 (6H, s) <u>2,6-Me₂C₆H₃NH:</u> No se ha podido determinar |
| Zr-NHAr | 5,34 (1H, sa) | 5,43 (1H, sa) |
| C ₅ H ₃ | 6,54 (1H, m) | 6,18 (1H, m) |

| | | |
|--|------------------------------|------------------------------|
| | 6,78 (1H, m) 7,09 (1H, m) | 6,39 (1H, m) 6,49 (1H, m) |
|--|------------------------------|------------------------------|

Se comentará, a continuación, el conjunto de señales observadas en los espectros obtenidos para los compuestos, desglosándolas en función del tipo de ligando.

☞ Señales del anillo ciclopentadienilo y sustituyentes:

En los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C se observan a campo alto cuatro señales para los cuatro grupos metilo unidos a silicio, dos singletes (^1H) y cuatro resonancias (^{13}C) para los dos grupos *terc*-butilo y un singlete ancho (^1H) para el protón unido al átomo de nitrógeno. A campo bajo, se observa un sistema de señales de espín ABC (^1H) y cinco resonancias (^{13}C) para los protones y carbonos del anillo, respectivamente.

Los espectros de RMN- ^{13}C ofrecen una información muy útil acerca de la presencia de puentes silil- η^1 -amido o de grupos sililamino en estos compuestos. Así el valor del desplazamiento químico en RMN- ^{13}C del átomo de carbono cuaternario de los grupos *terc*-butilo (Tabla 12), nos ha permitido diferenciar la presencia de un puente silil- η^1 -amido y de un grupo sililamino terminal con desplazamientos químicos en torno a 55 ppm y 49 ppm, respectivamente. Además, se observa que el desplazamiento a campo bajo observado para el átomo de carbono cuaternario del grupo *terc*-butilo del puente sililamido con respecto al observado en el grupo sililamino terminal, es más acusado cuando el centro metálico es titanio ($\Delta\delta \approx 6,4\text{-}9,4$ ppm, Tabla 4, apartado I.I.2.6.A.a.) que cuando es zirconio ($\Delta\delta \approx 4,4\text{-}6,7$ ppm, Tabla 12). Estos datos sugieren que la coordinación o cesión de la densidad electrónica desde el átomo de nitrógeno a titanio ocurre de forma más efectiva que a zirconio, y se encuentra de acuerdo con una interacción ácido-base más efectiva entre un ácido duro y una base dura. De este modo, el solapamiento de los orbitales menos difusos de titanio, que es un ácido más duro que zirconio, con los orbitales del átomo de nitrógeno, que actúa como base dura, es más efectivo. Por otro lado, a diferencia de los complejos de titanio en los cuales se ha observado que la naturaleza del grupo imido influye en el $\Delta\delta$ de los átomos de carbono cuaternario del grupo sililamido y del grupo sililamino (Tabla 4, apartado I.I.2.6.A.a.), en los complejos de zirconio esa influencia no se refleja en los valores del desplazamiento del C_{cuat} de los grupos *terc*-butilo. Este efecto permite concluir que el fragmento amido unido al zirconio (Zr-NHR) se encuentra menos comprometido que el fragmento imido enlazado al centro de titanio (Ti=NR).

Tabla 12: Desplazamientos en ppm de los C_{cuat} del grupo silil *terc*-butilamido y del grupo silil *terc*-butilamino (C_6D_6).

| | 11 | 12 | 14 | 15 |
|---|------|------|------|------|
| $\text{NH}\text{Bu}_{\text{cuaternario}}$ | 49,7 | 49,8 | 49,6 | 49,5 |
| $\text{N}\text{Bu}_{\text{cuaternario}}$ | 55,3 | 54,2 | 56,1 | 56,2 |

Los dos desplazamientos químicos en RMN- ^{13}C de los átomos de carbono *ipso* del anillo ciclopentadienilo, están de acuerdo con la presencia del puente silil- η^1 -amido y de un grupo sililamino terminal. De este modo, el C_{ipso} unido al grupo sililamino^[45] se sitúa en torno a 130 ppm mientras que el C_{ipso} unido al puente sililamido^[23, 78] se sitúa a campo más alto que los restantes átomos de carbono del anillo y, por tanto, en torno a 110 ppm (Tabla 13).

Tabla 13: Desplazamientos en ppm de los C_{ipso} del anillo ciclopentadienilo (C_6D_6).

| | 11 | 12 | 14 | 15 |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|
| $\text{C}_{ipso}\text{-SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})$ | 128,1 | 128,5 | 128,5 | 130,8 |
| $\text{C}_{ipso}\text{-SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})$ | 110,6 | 111,6 | 111,0 | 111,5 |

☞ Señales de los grupos metilo y amido:

En los complejos **11** y **14**, el centro de zirconio se encuentra enlazado a un grupo metilo y un grupo amido. Los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C muestran a campo alto un singlete (^1H) y una resonancia (^{13}C) para el grupo metilo y a campo medio, un singlete ancho (^1H) para el protón unido al átomo de nitrógeno del ligando amido. De acuerdo con el grupo R del amido, se observan las señales correspondientes al grupo *terc*-butilo (**11**) o 2,6-dimetilfenilo (**14**).

En los compuestos **12** y **15**, el centro metálico se encuentra enlazado a dos grupos amido iguales. En los compuestos **17a** y **17b**, el centro metálico se encuentra enlazado a dos grupos amido distintos. El espectro de RMN- ^1H presenta a campo medio dos singletes anchos para los dos protones unidos al átomo de nitrógeno, y el resto de señales varía de acuerdo con los dos grupos R del ligando amido, los cuales pueden ser dos grupos *terc*-butilo (**12**) o 2,6-dimetilfenilo (**15**) o un grupo *terc*-butilo y 2,6-dimetilfenilo (**17a** y **17b**).

De acuerdo con los valores reflejados en la tabla 14, se puede observar que el protón del ligando *terc*-butilamido unido al átomo de zirconio en los complejos **11**, **12**, **17a** y **17b** se sitúa en torno a 4 ppm, mientras que el protón del ligando *terc*-butilamido unido a titanio en los compuestos **5** y **7** se sitúa en torno a 7 ppm (Tabla 6, apartado II.2.6.A.a.) y, por tanto, a campo más bajo. Esto es consecuencia del solapamiento más efectivo anteriormente comentado de los orbitales menos difusos del titanio, que es un ácido más duro que el átomo de zirconio, con los orbitales del átomo de nitrógeno.

Tabla 14: Desplazamientos en ppm de los ^1H de Zr-CH_3 y Zr-NHR (C_6D_6).

| | 11 (R = ^tBu) | 12 (R = ^tBu) | 14 (R = Ar) | 15 (R = Ar) | 17a (R = ^tBu , Ar) | 17b (R = ^tBu , Ar) |
|-------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Zr- CH_3 | 0,27 | - | 0,39 | - | - | - |
| Zr-NHR | 1,22 | 1,18/1,27 | 2,18 | 2,33/2,33 | 1,19/2,33 | 1,31 o 1,36/2,32 |

| | | | | | | |
|--------|------|-----------|------|-----------|-----------|-----------|
| Zr-NHR | 3,45 | 4,29/3,70 | 5,08 | 5,28/6,14 | 4,33/5,34 | 4,09/5,43 |
|--------|------|-----------|------|-----------|-----------|-----------|

También resulta de interés comentar los valores de los desplazamientos encontrados para el grupo R procedente del enlace zirconio-amido (Tabla 14, segunda entrada). En los complejos **11**, **12**, **17a** y **17b** es característico el singlete de los tres grupos metilo del *tert*-butilo, mientras que en los derivados **14**, **15**, **17a** y **17b** es característico el singlete de los dos grupos metilo del ligando arilo, el cual aparece en torno a 2 ppm. Para los complejos **14**, **15**, **17a** y **17b**, se observa en el espectro de RMN-¹H un singlete que integra para 6H para los dos grupos metilo del ligando arilo en lugar de dos singletes de 3H cada uno, como cabría esperar para una molécula de simetría C₁. Este efecto puede justificarse si proponemos que el giro del enlace N-C del grupo Zr-NHAr es rápido a escala de tiempos de RMN.

La presencia del grupo amido unido al átomo de zirconio ha quedado confirmada por la aplicación de los experimentos bidimensionales HMBC-¹³C{¹H}, HMBC-¹⁵N{¹H} y NOESY. La figura 26 muestra dos experimentos bidimensionales realizados para el complejo **12**: la figura 26A corresponde al espectro HMBC-¹⁵N{¹H} y la figura 26B se trata del espectro NOESY.

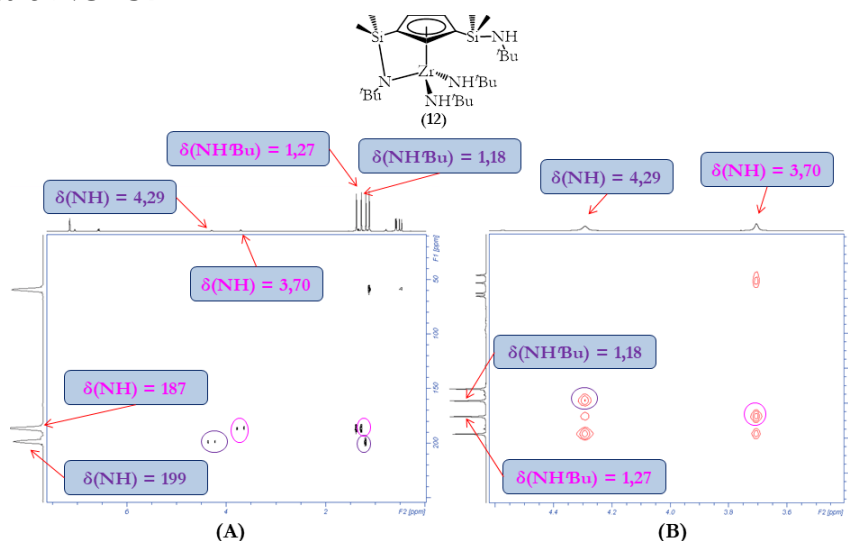


Figura 26: Espectros bidimensionales HMBC-¹⁵N{¹H} (A) y NOESY (B) (C₆D₆) del complejo **12**.

En el experimento HMBC-¹⁵N{¹H} (Figura 26A), se observan dos señales para cada grupo amido, las cuales correlacionan el singlete de nueve protones correspondiente al grupo *tert*-butilo y el singlete ancho del protón del grupo amido con el átomo de nitrógeno del grupo amido. En el espectro bidimensional NOESY (Figura 26B), se observa una señal para cada grupo amido la cual correlaciona el singlete ancho del protón del grupo amido con el singlete de nueve protones del grupo *tert*-butilo. La figura 27 muestra dos experimentos bidimensionales realizados para el complejo **14**: la figura 27A corresponde al espectro HMBC-¹³C{¹H} y la figura 27B se trata del espectro NOESY. En el espectro HMBC-¹³C{¹H} (Figura 27A), se observan dos señales que correlacionan el singlete ancho del protón del grupo amido con el átomo de carbono CH del grupo

arilo y el átomo de carbono C_{ipso-N} . En el espectro NOESY (Figura 27B), se observa una señal la cual correlaciona el singlete ancho del protón del grupo amido con el singlete de seis protones de los dos grupos metilo del arilo.

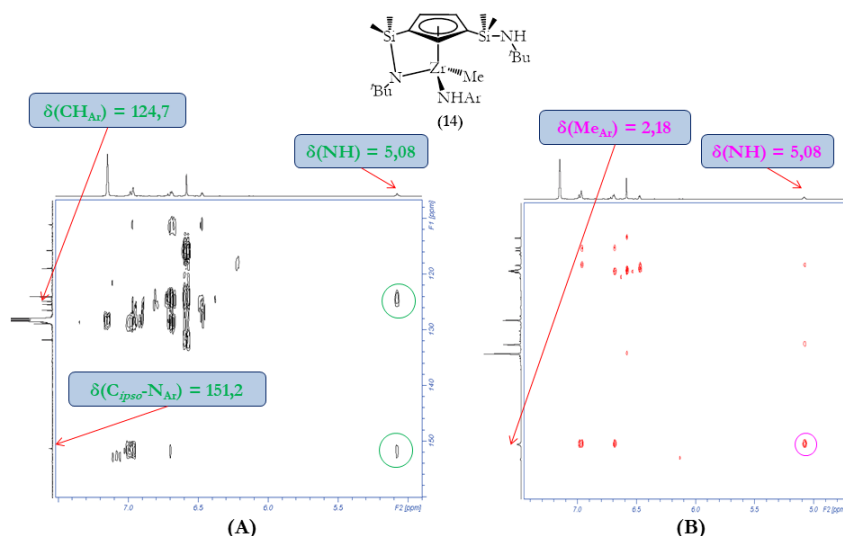


Figura 27: Espectros bidimensionales HMBC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (A) y NOESY (B) (C_6D_6) del complejo 14.

Como se ha comentado anteriormente para los compuestos **17a** y **17b**, a pesar de no poder confirmarse la presencia de los grupos amido mediante la aplicación de este tipo de experimentos bidimensionales, el hecho de presentar unos desplazamientos químicos en el espectro de RMN- ^1H similares a los observados en los complejos **11**, **12**, **14** y **15**, nos ha permitido identificarlos.

Los complejos **12** y **15** presentan dos grupos amido Zr-NHR iguales. La aplicación del experimento bidimensional NOESY nos ha permitido asignar las resonancias observadas en los espectros de RMN- ^1H , ^{13}C y ^{15}N para cada grupo amido. En la figura 28, se muestran los dos experimentos bidimensionales NOESY: la figura 28A corresponde al complejo **12** y la figura 28B corresponde al complejo **15**.

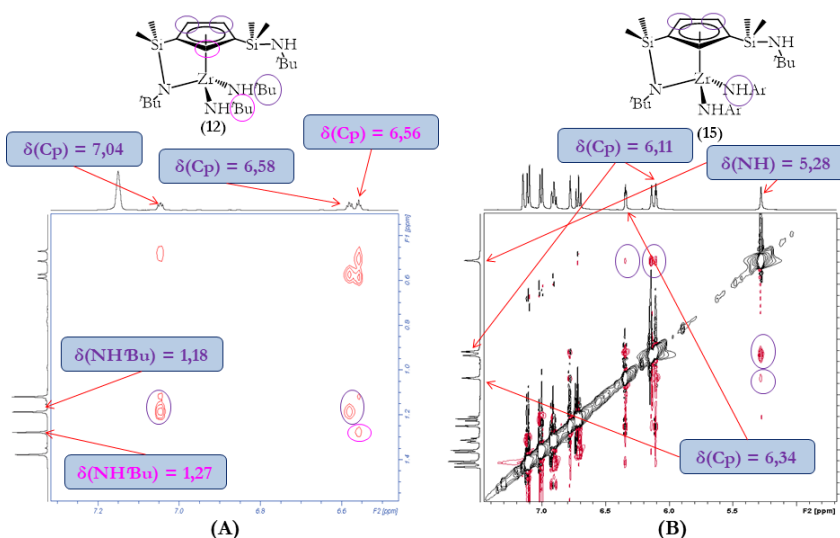


Figura 28: Espectros bidimensionales NOESY (C_6D_6) de los complejos **12** (A) y **15** (B).

Por un lado, en el espectro NOESY del compuesto **12** (Figura 28A), se observa la correlación entre el grupo *terc*-butilo y el metino del anillo ciclopentadienilo. Por otro lado, en el espectro NOESY del compuesto **15** (Figura 28B), se observa la correlación entre el protón del grupo zirconio arilamido y los protones unidos a los átomos de carbono C2 y C3 del anillo ciclopentadienilo.

☞ Orientación de los grupos metilo y amido:

Como se ha comentado anteriormente, los complejos **11**, **14** y **17** presentan posibilidad de obtener diastereómeros, como se muestra en la figura 24. Para determinar la orientación de los grupos metilo y amido y, por tanto, saber qué diastereómero se forma en la reacción, se ha realizado el experimento bidimensional NOESY para cada uno de los complejos, excepto para **17**. La figura 29 muestra los espectros bidimensionales NOESY de los complejos **11** (Figura 29A) y **14** (Figura 29B). En ella se observa por un lado, una correlación entre el singlete del grupo metilo enlazado al átomo de zirconio y las dos señales correspondientes a los dos protones unidos a los átomos C2 y C3 del anillo ciclopentadienilo y por otro lado, una correlación entre el singlete de nueve protones del grupo *terc*-butilamido (**11**, Figura 29A) o el singlete de los dos grupos metilo del arilamido (**14**, Figura 29B) y la señal correspondiente al protón unido al átomo C5 del anillo.

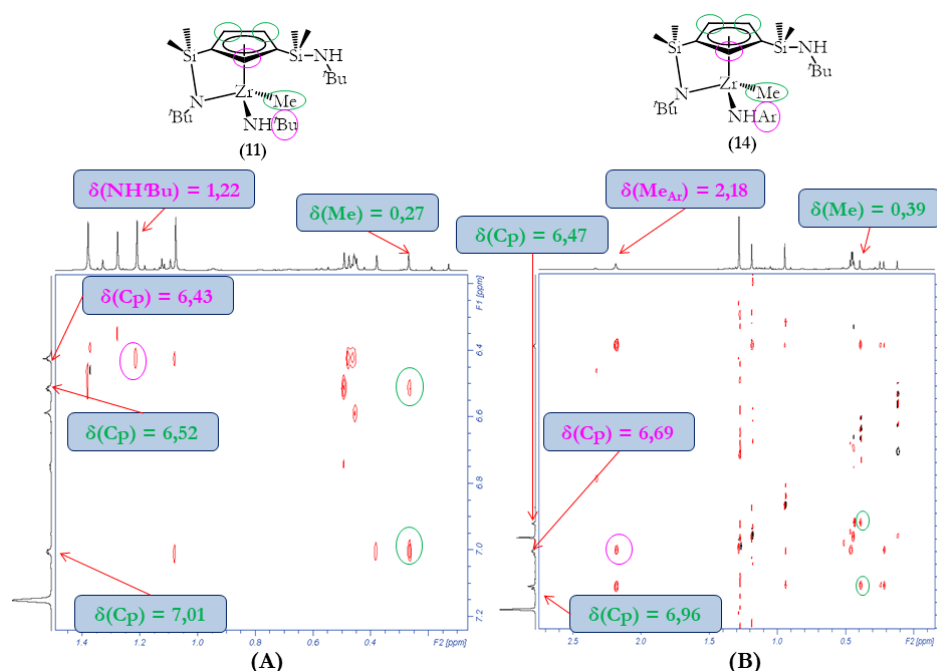


Figura 29: Espectros bidimensionales NOESY (C_6D_6) de los complejos **11** (A) y **14** (B).

Así, el ligando metilo se encuentra orientado hacia la posición de los átomos de carbono C2 y C3 del anillo, mientras que el ligando amido se orienta al átomo de carbono C5 del anillo ciclopentadienilo. Esta disposición de los ligandos metilo y amido es la esperada, puesto que como se observa en los esquemas 20 y 21 del apartado I.I.2.4.A., el enlace Zr-Me del complejo **3** se encuentra orientado próximo a los dos grupos CH

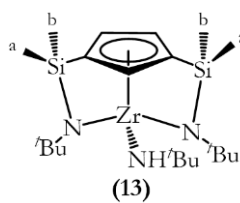
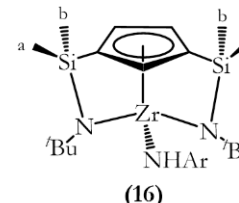
vecinales del anillo y, por tanto, la amina sólo puede acercarse a la posición del centro metálico que queda libre.

❖ Complejos **13** y **16**:

Los complejos **13** y **16** disponen de un anillo ciclopentadienilo con dos puentes sililamido iguales. Por tanto, pertenecen al grupo de simetría C_s presentando un plano de simetría el cual divide al anillo en dos partes iguales. La presencia de este plano, hace que los grupos situados a ambos lados del mismo sean equivalentes.

En la tabla 15 se recogen los desplazamientos químicos de las resonancias encontradas en RMN- 1H y ^{13}C , así como las asignaciones realizadas para cada uno de los complejos.

Tabla 15: Desplazamientos químicos en los espectros de RMN- 1H y ^{13}C de **13** y **16**.

| |  <p>(13)</p> | |  <p>(16)</p> | |
|----------------|---|---|--|---|
| ppm | RMN- 1H (C_6D_6) | RMN- ^{13}C (C_6D_6) | RMN- 1H (C_6D_6) | RMN- ^{13}C (C_6D_6) |
| -SiMe- | <u>SiMe$_2$(η^1-NtBu):</u> 0,51 (6H, s) 0,57 (6H, s) | <u>SiMe$_2$(η^1-NtBu):</u> 3,2 (b) 3,3 (a) | <u>SiMe$_2$(η^1-NtBu):</u> 0,50 (6H, s) 0,51 (6H, s) | <u>SiMe$_2$(η^1-NtBu):</u> 3,2 (b) 3,2 (a) |
| η^1 -NtBu | 1,32 (18H, s) | 35,9/55,2 (C_{cuat}) | 1,31 (18H, s) | 35,8/55,7 (C_{cuat}) |
| Zr-NHR | 1,11 (9H, s) | 34,4/54,1 (C_{cuat}) | <u>2,6-Me$_2$C$_6$H$_3$NH:</u> 2,26 (6H, s) <u>2,6-Me$_2$C$_6$H$_3$NH:</u> 7,05 (2H, d, J = 7,4 Hz) 6,80 (1H, t, J = 7,4 Hz) | <u>2,6-Me$_2$C$_6$H$_3$NH:</u> 20,6 <u>2,6-Me$_2$C$_6$H$_3$NH:</u> 152,4 (C_{ipso} -N) 125,4 (C_{ipso} -CH $_3$) 128,8 (CH $_m$) 119,1 (CH $_p$) |
| Zr-NHR | 3,69 (1H, sa) | - | 5,26 (1H, sa) | - |
| C $_5$ H $_3$ | 6,60 (2H, d, J = 1,9 Hz) 6,84 (1H, t, J = 1,9 Hz) | 117,6 (C_{ipso}) 119,9 134,0 | 6,20 (2H, d, J = 2 Hz) 6,78 (1H, t, J = 2 Hz) | 117,9 (C_{ipso}) 122,6 134,7 |

Se comentará, a continuación, el conjunto de señales observadas en los espectros obtenidos para los dos compuestos, desglosándolas en función del tipo de ligando.

☞ Señales del anillo ciclopentadienilo y sustituyentes:

Los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C muestran a campo alto dos singletes (^1H) y dos resonancias (^{13}C) para los grupos metilo unidos a silicio y un singlete que integra para 18H (^1H) y dos resonancias (^{13}C) para los dos grupos *terc*-butilo del puente silil- η^1 -amido. A campo bajo, se presenta un sistema de señales doblete-triplete de intensidad 2:1 (^1H) y tres resonancias (^{13}C) para los protones y carbonos del anillo, respectivamente.

Los desplazamientos químicos en RMN- ^{13}C de los dos C_{ipso} del anillo ciclopentadienilo se sitúan en torno a 118 ppm y nos indican que presentan dos puentes silil- η^1 -amido.^[23, 78] El hecho de que los desplazamientos químicos de los C_{ipso} se sitúen a campo más alto que los restantes átomos de carbono del anillo, se debe a la rigidez impuesta por los dos puentes sililamido que hace que la densidad electrónica del anillo migre hacia los C_{ipso} y, por tanto, las señales de ambos se desplacen a campo más alto.^[78] Además, el valor del desplazamiento químico del átomo de carbono cuaternario de los grupos *terc*-butilo, situado en torno a 55 ppm, nos confirma la presencia de los dos sustituyentes silil- η^1 -amido en el anillo ciclopentadienilo.^[77]

☞ Señales del grupo amido:

En el espectro de RMN- ^1H se observa un singlete ancho correspondiente al protón unido al nitrógeno del grupo amido que aparece a campo medio o más bajo, del mismo modo que ocurre en los complejos **11**, **12**, **14**, **15** y **17** descritos anteriormente. En el complejo **13** es característico el singlete, situado a campo alto, correspondiente a los tres grupos metilo del fragmento *terc*-butilo, mientras que en el complejo **16**, es característico el singlete, situado en torno a 2 ppm, de los dos grupos metilo del fragmento arilo.

Del mismo modo que para los complejos **11**, **12**, **14** y **15**, la presencia del grupo amido unido al centro de zirconio en los complejos de doble geometría forzada **13** y **16** queda confirmada mediante los experimentos bidimensionales HMBC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, HMBC- $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$ y NOESY (Figuras 30 y 31). Por un lado, en la figura 30 se muestran los experimentos bidimensionales HMBC- $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$ (Figura 30A) y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (Figura 30B) del complejo **13**, que confirman la presencia del grupo Zr-NH^tBu. En el espectro HMBC- $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$ (Figura 30A), se observan dos señales las cuales correlacionan el singlete de los tres metilos del grupo *terc*-butilo y el singlete ancho del protón del grupo amido con el átomo de nitrógeno del grupo amido. En el espectro HMBC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (Figura 30B), se observa una señal la cual correlaciona el singlete ancho del protón del grupo amido con el átomo de carbono del metilo procedente del grupo *terc*-butilo.

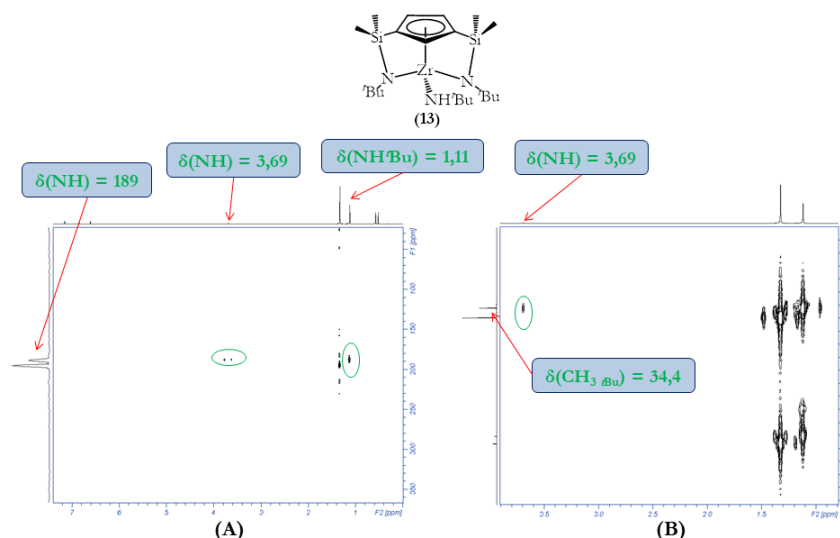


Figura 30: Espectros bidimensionales HMBC- $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$ (A) y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (B) (C_6D_6) del complejo 13.

En la figura 31 se muestran los espectros bidimensionales HMBC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (Figura 31A) y NOESY (Figura 31B) del complejo 16, que determinan la presencia del enlace Zr-NH(2,6-Me₂C₆H₃). En el experimento HMBC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (Figura 31A), se observa una señal que correlaciona el singlete ancho del protón del grupo amido con el C_{ipso} unido al metilo del grupo amido. En el espectro NOESY (Figura 31B), se observa una señal la cual correlaciona el singlete ancho del protón del grupo amido con el singlete correspondiente a los dos grupos metilo del arilo.

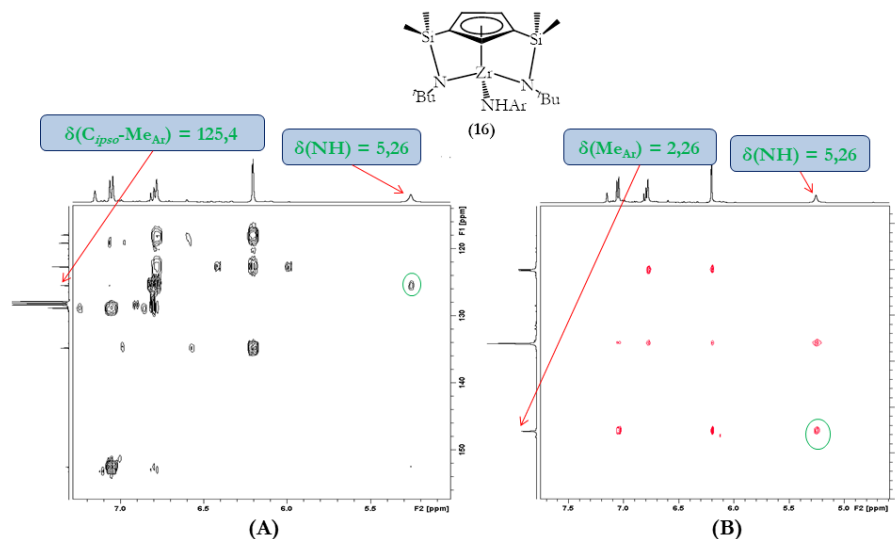


Figura 31: Espectros bidimensionales HMBC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (A) y NOESY (B) (C_6D_6) del complejo 16.

b) Espectroscopía de RMN- ^{15}N y ^{29}Si :

La aplicación de los experimentos bidimensionales heteronucleares HMBC- $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$, HSQC- $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$ y HMBC- $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ ha permitido determinar los desplazamientos químicos de ^{15}N y de ^{29}Si para los complejos 11-16 y 17a (excepto el átomo de nitrógeno del grupo zirconio arilamido, Tablas 16 y 17). Los datos recogidos en estas tablas permiten establecer una serie de observaciones:

Tabla 16: Desplazamientos químicos de ^{15}N (C_6D_6). Nota: Para los complejos diamido **12** y **15**, los valores de los desplazamientos químicos están asignados con las letras A y B de acuerdo con la orientación del grupo amido.

| | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17a |
|---|-----------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|-----------|----------------------------|
| $\text{SiMe}_2(\text{NH}^i\text{Bu})$ | 59 | 58 | - | 58 | 58 | - | 58 |
| $\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^i\text{Bu})$ | 218 | 187 | 196 | 232 | 215 | 200 | 203 |
| Zr-NHR | 195 | 187(B) / 199(A) | 189 | 168 | 157(B) / 164(A) | 158 | 195 (R = $i\text{Bu}$) |

- ✓ El átomo de nitrógeno del ligando amido unido a zirconio presenta un desplazamiento químico similar al del grupo sililamido puente. Los valores de estos desplazamientos nos permiten proponer que estos átomos de nitrógeno presentan una hibridación sp^2 .
- ✓ El átomo de nitrógeno del ligando *tert*-butilamido (complejos **11**, **12**, **13**, **17a**) se sitúa a campo más bajo que el átomo de nitrógeno del ligando arilamido (complejos **14-16**).
- ✓ Al comparar el desplazamiento químico de ^{15}N en el enlace titanio-amido en los complejos **5** y **7** (241 ppm, Tabla 7, apartado II.2.6.A.a.) con el desplazamiento de ^{15}N en los enlaces zirconio-amido de estos complejos (187-199 ppm), se observa que el desplazamiento químico del primero es mayor. Este hecho experimental concuerda además con el valor del desplazamiento químico observado para el protón del grupo amido enlazado al centro metálico, con lo que nuevamente se pone de manifiesto la interacción ácido-base más efectiva para titanio que para zirconio.
- ✓ El desplazamiento químico del átomo de nitrógeno del grupo sililamino terminal, el cual presenta una hibridación sp^3 , se sitúa en torno a 58 ppm mientras que la señal del nitrógeno del puente sililamido de hibridación sp^2 se sitúa en torno a 200 ppm. Estos valores son similares a los obtenidos en los complejos imido de titanio **4-9** (60 ppm para el grupo sililamino terminal y 230-260 ppm para el grupo sililamido puente, Tabla 7, apartado II.2.6.A.a.).
- ✓ Los desplazamientos químicos observados en el espectro de RMN- ^{29}Si , que se recogen en la tabla 17, permiten establecer el tipo de enlace Si-N que presenta cada compuesto, de tal forma que el desplazamiento químico de ^{29}Si de un enlace sililamino aparece en torno a -13 ppm, mientras que el desplazamiento químico de ^{29}Si de un enlace silil- η^1 -amido aparece en torno a -23 ppm. Esta conclusión es similar a la establecida para complejos de titanio (Tabla 8, apartado II.2.6.A.a.).

Tabla 17: Desplazamientos químicos de ^{29}Si (C_6D_6).

| | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17a |
|---------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| $\text{SiMe}_2(\text{NH}^i\text{Bu})$ | -13,4 | -13,3 | - | -13,1 | -13,4 | - | -14,3 |

| | | | | | | | |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| SiMe ₂ (η ¹ -N ⁱ Bu) | -23,3 | -24,3 | -22,7 | -22,5 | -22,7 | -21,9 | -23,5 |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|

I.I.2.6.B. Estudio estructural de difracción de rayos X del complejo 16:

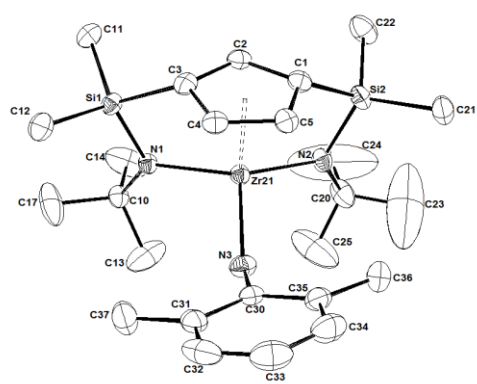
Ha sido posible disponer de monocristales adecuados para la resolución de la estructura cristalina del complejo de zirconio **16**, a partir de la redisolución de una muestra del mismo en *n*-hexano y por enfriamiento a -20 °C. En la figura 32 se muestran los diagramas de la estructura de este complejo.



Figura 32: Diagramas de la estructura del complejo **16**.

La disposición estructural es similar a la encontrada para los complejos [M{η⁵-C₅H₃-1,3-[SiMe₂(η¹-NⁱBu)]₂}(Bz)] M = Ti^[39] y Zr,^[81] [M{η⁵-C₅H₃-1,3-[SiMe₂(η¹-NⁱBu)]₂}[BzB(C₆F₅)₃] M = Ti y Zr,^[39] [Zr{η⁵-C₅H₃-1,3-[SiMe₂(η¹-NⁱBu)]₂}(Me)]^[51] y [M{η⁵-C₅H₃-1,3-[SiMe₂(η¹-NⁱBu)]₂}{η²-C(CH₂Ph)=N(2,6-Me₂C₆H₃)}}]^[51] descritos en la bibliografía. El complejo **16** es mononuclear con un entorno pseudotetraédrico del átomo de zirconio, que queda definido por los dos átomos de nitrógeno de los puentes sililamido, el centroide del anillo ciclopentadienilo y el sustituyente arilamido. Los datos cristalográficos de distancias (Å) y ángulos (°) de enlace se recogen en la tabla 18.

Tabla 18: Selección de distancias y ángulos de enlace más significativos del complejo **16**. En la figura de la tabla se muestra el diagrama ORTEP.

| | | | |
|--|----------|---------|----------|
|  | | | |
| Distancias de enlace (Å) | | | |
| C1-C2 | 1,410(6) | Zr21-C3 | 2,464(4) |
| C2-C3 | 1,427(6) | Zr21-C4 | 2,479(4) |

| | | | |
|-----------------------|------------|-------------|------------|
| C3-C4 | 1,429(5) | Zr21-C5 | 2,470(3) |
| C4-C5 | 1,412(6) | Zr21-N1 | 2,123(3) |
| C5-C1 | 1,422(6) | Zr21-N2 | 2,133(3) |
| Zr21-Cg | 2,148 | Zr21-N3 | 2,082(4) |
| Zr21-C1 | 2,458(4) | N3-C30 | 1,410(5) |
| Zr21-C2 | 2,445(4) | | |
| Ángulos de enlace (°) | | | |
| Cg-Zr21-N1 | 99,71 | Si2-N2-C20 | 124,8(3) |
| Cg-Zr21-N2 | 99,98 | Si2-N2-Zr21 | 105,44(16) |
| Cg-Zr21-N3 | 114,51 | Zr21-N2-C20 | 129,8(3) |
| C1-Si2-N2 | 94,64(16) | N1-Zr21-N2 | 127,57(13) |
| C3-Si1-N1 | 94,54(15) | N1-Zr21-N3 | 105,96(14) |
| Si1-N1-C10 | 124,8(2) | N2-Zr21-N3 | 109,14(15) |
| Si1-N1-Zr21 | 105,59(14) | Zr21-N3-C30 | 136,3(3) |
| Zr21-N1-C10 | 129,6(2) | | |

Las distancias de enlace C-C dentro del anillo y las cinco distancias C-Zr son similares entre si. Los valores de las diferencias de las distancias de enlace $C_{\text{anillo-M}}$ y $C_{\text{anillo-Canillo}}$ más larga y más corta son 0,034 Å y 0,019 Å respectivamente, lo que indica la coordinación pentahapto del anillo ciclopentadienilo al átomo de zirconio y en la que el anillo se sitúa en un plano prácticamente perpendicular a la línea que une el centroide con el metal. Se observa además una distorsión piramidal en los átomos de carbono unidos al grupo silil- η^1 -*tert*-butilamido, como muestra la suma de sus ángulos $C1 = 349,6^\circ$ y $C3 = 349,5^\circ$.

El entorno de los átomos de N del puente sililamido es trigonal plano, siendo la suma de los ángulos de enlace de su entorno cercana a 360° ($N1 = 359,99^\circ$, $N2 = 360,04^\circ$). Por tanto, resulta evidente que dichos átomos adoptan una hibridación sp^2 y que su coordinación al zirconio tiene una marcada contribución de enlace $p\pi-d\pi$. La disminución de los ángulos α ($Cg-Zr21-N1 = 99,71^\circ$ y $Cg-Zr21-N2 = 99,78^\circ$) es de 26° con respecto al complejo *ansa*-metaloceno $[\{\mu-SiMe_2(\eta^5-C_5H_4)_2\}ZrCl_2]$ ($Cg-Zr-Cg = 125,4^\circ$),^[78] siendo el complejo **16** un complejo de doble geometría forzada.

La estructura muestra que el grupo arilamido se encuentra próximo a los átomos de carbono C4-C5. El valor del ángulo de enlace Zr21-N3-C30 es de $136,3^\circ$, lo que nos permite proponer que el átomo de nitrógeno presenta una hibridación sp^2 .

PARTE II: REACTIVIDAD DEL COMPLEJO TERC-BUTILIMIDO DE TITANIO 6 FRENTE A MOLÉCULAS ORGÁNICAS INSATURADAS.

En esta segunda parte del capítulo 1, se recoge el segundo objetivo de este trabajo de investigación. Se estudia la reactividad del complejo de geometría forzada *terc*-butilimido de titanio **6** con diversas moléculas orgánicas insaturadas. Los resultados del estudio de esta reactividad nos llevarán a deducir evidencias experimentales que permitan justificar la presencia del fragmento imido terminal en el compuesto **6**, de acuerdo con la reactividad característica que presentan los complejos imido terminales descritos en la bibliografía. Por otro lado, estos datos nos ayudarán a completar la caracterización de dicho complejo, al no haber conseguido la obtención de monocristales adecuados para su estudio por difracción de rayos X. Además, estos ensayos de reactividad permitirán, así mismo, sintetizar nuevos compuestos, de los que también se estudiará su comportamiento químico y estructural.

Esta segunda parte del capítulo se inicia con unos antecedentes bibliográficos los cuales recogen las características de la reactividad general que exhibe el fragmento imido terminal en complejos de metales de transición. Seguidamente, se presentarán y discutirán los resultados obtenidos en nuestros estudios de reactividad.

I.II.1. Antecedentes bibliográficos

Durante las últimas tres décadas, la funcionalidad imido se ha convertido en una clase de ligando importante, principalmente en la química de los metales de los primeros grupos de transición con un estado de oxidación elevado, y la cual sigue siendo centro de interés en varios campos (química orgánica, inorgánica, industrial y de los materiales).^[82-86] Compuestos que contienen el ligando imido terminal dianiónico y dador π $[\text{NR}]^{2-}$ (donde R es típicamente un grupo orgánico) se han usado en numerosas áreas de investigación, conducido por la fácil variación de propiedades tanto estéricas como electrónicas de grupo, el cual permite, por ejemplo, el “ajuste fino” de catalizadores que contienen ligandos imido. El grupo imido puede actuar como ligando de soporte en algunas aplicaciones catalíticas homogéneas tales como metátesis de olefinas,^[87, 88] polimerización de olefinas u oligomerización.^[89-97] Se trata de una alternativa viable a los ligandos ciclopentadienilo los cuales son isolobulares actuando como ligando dador de seis electrones.^[98]

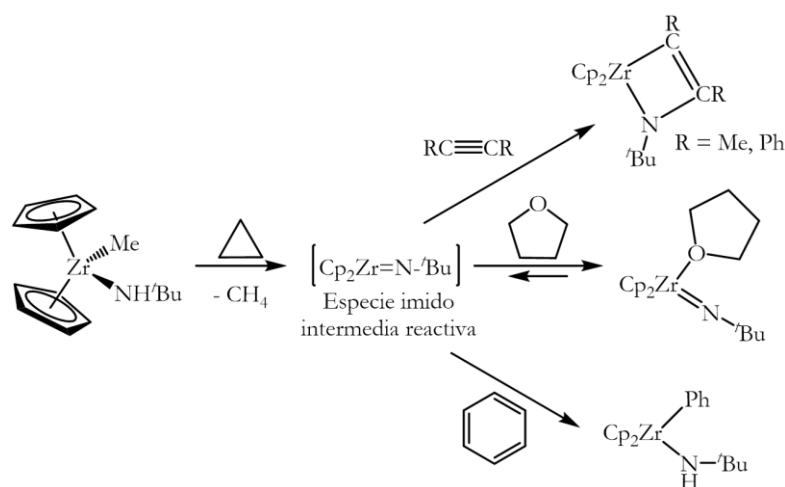
Por otro lado, en parte debido al orden de enlace variable posible en el enlace $\text{M}=\text{N}$, también puede encontrarse implicado en una variedad de transformaciones catalíticas o estequiométricas, participando la funcionalidad imido directamente en las reacciones tales como metátesis de iminas,^[99, 100] activación de enlace C-H de hidrocarburos (incluyendo

metano),^[58-60, 66, 68, 101] reacciones con enlaces insaturados C-C o C-X,^[74, 80, 102-105] hidroaminación de alquenos y alquinos, reacciones de carboaminación,^[65, 106-113] apertura de heterociclos tensionados,^[57, 114] amoxidación de propeno^[115] e hidrogenitrogenación.^[116] Además, en la química de los materiales, los compuestos imido son conocidos como precursores de películas finas de nitruro de metal producidas por MOCVD^[117-122] y también se han encontrado aplicaciones en la química de los polioxometalatos.^[123-125]

Se conocen muchos ejemplos de reacciones de ligandos imido $M=NR$ en complejos de metales de transición, pero los enlaces metal-imido más reactivos ocurren con derivados de metales del grupo 4. En este apartado describiremos comportamientos de reactividad que presenta el grupo imido en la química de los metales del grupo 4, principalmente titanio.^[86] Además, sólo se describirán algunos casos de transformaciones estequiométricas mientras que las catalíticas, en concreto, los procesos de hidroaminación se tratarán en capítulos posteriores.

I.II.1.1. Reacciones de activación de enlaces C-H, H-H y S-H:

A lo largo de las últimas tres décadas, se han publicado artículos donde se describe que complejos imido de titanio y zirconio son capaces de llevar a cabo reacciones de activación de enlaces C-H procedentes de hidrocarburos. En el año 1988, Bergman y su grupo publicaron la síntesis, la caracterización estructural y el estudio de reactividad preliminar de los primeros complejos zirconoceno imido mononucleares $[Cp_2Zr(NR)(thf)]$ ($R = tBu, 2,6-Me_2C_6H_3$). La especie intermedia zirconoceno imido $[Cp_2Zr(N^tBu)]$ genera la activación del enlace C-H del benceno (Esquema 26).^[56] Por el contrario, el complejo intermedio imido bis(amido) de zirconio $[Zr(NSi^tBu_3)(NHSi^tBu_3)_2]$ descrito en el mismo año por Wolczanski, no sólo activa enlaces C-H procedentes de arenos sino también de alcanos (incluyendo metano).^[68]

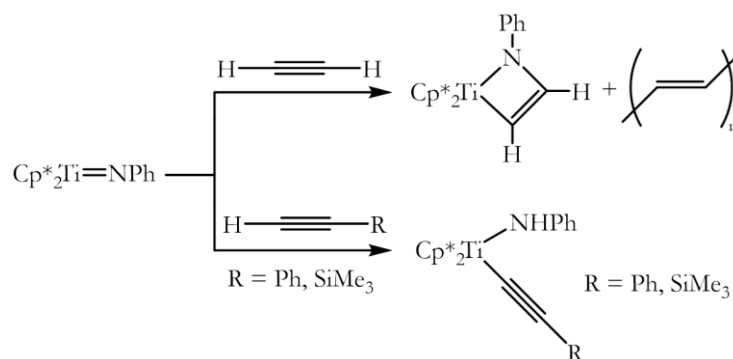


Esquema 26: Algunas reacciones características de la especie intermedia $[Cp_2Zr(N^tBu)]$.^[56]

En 1991, se describe que la especie intermedia de titanio $[Ti(NSi^tBu_3)(NHSi^tBu_3)_2]$ es capaz de activar enlaces en el benceno.^[59] Poco después, se observó que la especie

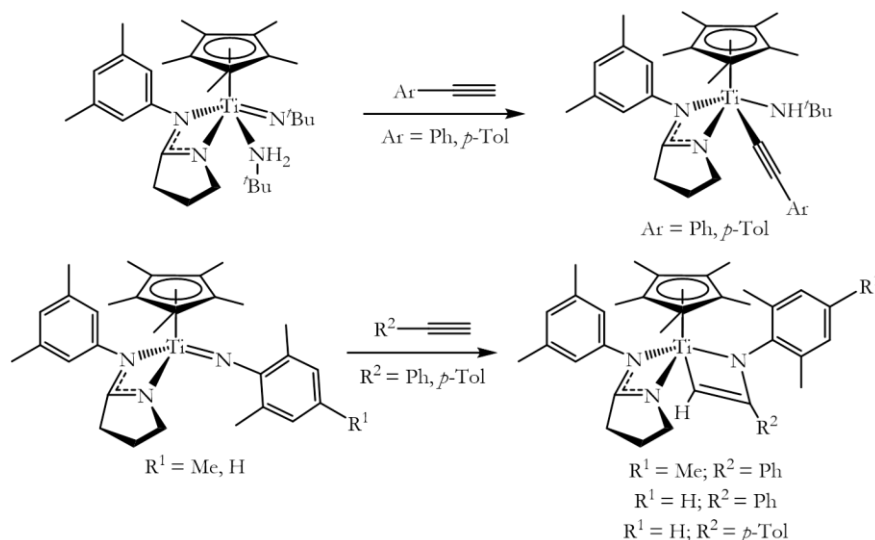
intermedia disiloxano $[\text{Ti}(\text{NSi}^t\text{Bu}_3)(\text{OSi}^t\text{Bu}_3)_2]$ resultó ser más reactiva que la anterior^[101] y estas reacciones han sido estudiadas computacionalmente.^[126] A pesar de que $[\text{Ti}(\text{NSi}^t\text{Bu}_3)(\text{OSi}^t\text{Bu}_3)_2]$ activa un amplio número de enlaces alquilo (incluyendo metano) y arilo C-H, también es capaz de reaccionar con alquinos internos dando lugar a metalaciclos.

Se han descrito complejos imido de metales del grupo 4 capaces de provocar activaciones de enlaces C-H de moléculas orgánicas insaturadas como alquenos o alquinos. Sin embargo, este proceso puede competir con las reacciones de cicloadición [2+2] que se comentarán en profundidad más adelante. Por ejemplo, la reacción entre $[\text{Cp}^*_2\text{Ti}(\text{NPh})]$, descrito por Bergman y Andersen, y el alquino terminal $\text{HC}\equiv\text{CR}$ ($\text{R} = \text{Ph}$ o SiMe_3) conduce a la activación del enlace alquínico C-H dando lugar a los complejos anilido-acetiluro $[\text{Cp}^*_2\text{Ti}(\text{NHPh})(\text{C}\equiv\text{CR})]$.^[127] Esta reacción tiene lugar sin la observación de intermedios metalacíclicos. Por el contrario, la reacción de $[\text{Cp}^*_2\text{Ti}(\text{NPh})]$ con acetileno da lugar al complejo azametalaciclo de cicloadición [2+2] $[\text{Cp}^*_2\text{Ti}\{\text{N}(\text{Ph})\text{CH}=\text{CH}\}]$ (Esquema 27).^[127]



Esquema 27: Reactividad del complejo $[\text{Cp}^*_2\text{Ti}(\text{NPh})]$ frente a varios alquinos terminales: activación de enlace C-H *vs.* cicloadición [2+2].^[127]

Como se discutirá más adelante, también se han observado reacciones de activación de enlaces $\text{Csp}^3\text{-H}$ de alquinos internos. Por ejemplo, Mountford observó este tipo de comportamiento en la reacción de $[\text{Ti}(\text{N}^t\text{Bu})(\kappa^3\text{-N}_2\text{N}^{\text{Py}})(\text{Py})]$ ($\text{N}_2\text{N}^{\text{Py}} = (2\text{-C}_5\text{H}_4\text{N})\text{CMe}(\text{CH}_2\text{NSiMe}_3)_2$) con $\text{MeC}\equiv\text{CR}$ ($\text{R} = \text{Me}$ o Ph)^[128] y por el contrario, la reacción con fenilacetileno conduce a la formación de un derivado azametalaciclo, el cual fue aislado.^[129] Estas reacciones competitivas de activación de enlace C-H y cicloadición [2+2] fueron observadas también por el grupo de Doye. El complejo *terc*-butilimido de titanio $[\text{Cp}^*\text{Ti}(\text{N}^{\text{Xyl}}\text{N})(\text{N}^t\text{Bu})(\text{NH}_2\text{Bu})]$ ($\text{N}^{\text{Xyl}}\text{N} =$ ligando 2-aminopirrolinato) sufre reacciones de activación de enlaces C-H frente a arilalquinos terminales $\text{HC}\equiv\text{CAr}$ ($\text{Ar} = \text{Ph}$ o *p*-Tol).^[75] Por el contrario, las reacciones entre los mismos arilalquinos terminales y los complejos arilimido de titanio $[\text{Cp}^*\text{Ti}(\text{N}^{\text{Xyl}}\text{N})(\text{NAr})]$ ($\text{Ar} = 2,4,6\text{-Me}_3\text{C}_6\text{H}_2$ o $2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$) conducen a reacciones de cicloadición [2+2] generando complejos azametalaciclobuteno de adición Markovnikov (Esquema 28).^[75]



Esquema 28: Reactividad de complejos *tert*-butil- o arilimido de titanio frente a arilalquinos terminales: activación de enlace C-H *vs.* cicloadición [2+2].^[75]

También se han publicado resultados que indican que los complejos imido de metales del grupo 4 son capaces de activar enlaces H-H y S-H.^[102, 127, 130, 131] En la figura 33 se recogen algunos ejemplos de complejos de titanio resultantes de una reacción de activación del enlace H-H con H₂ (**A**)^[127] o del enlace S-H con MeSH (**B**) o H₂S (**C**, **D** o **E**).^[130, 131]

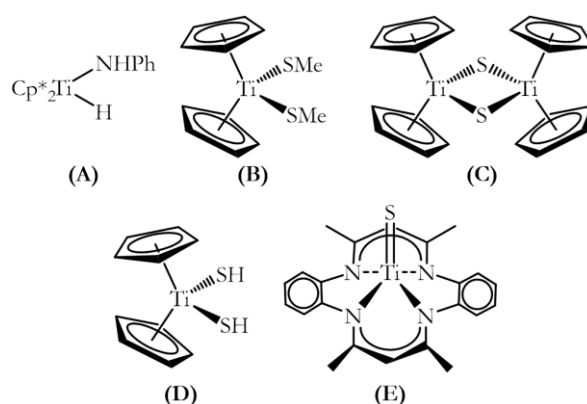


Figura 33: Complejos de titanio resultantes de reacciones de activación de enlaces H-H^[127] y S-H.^[130, 131]

1.II.1.2. Reacciones con alquenos y alenos:

Como se ha comentado anteriormente, al hacer reaccionar los complejos imido de metales del grupo 4 frente a alquenos o alenos, se observa que las reacciones de cicloadición [2+2] compiten con las de activación de enlaces C-H. El hecho de que la reacción sea quimioselectiva hacia el proceso de cicloadición [2+2] o hacia la activación de enlace C-H o que la reacción no sea selectiva, y en consecuencia se observen mezcla de productos, depende de las propiedades estéricas y electrónicas de los complejos imido y de las moléculas orgánicas. Wolczanski y Bennett mostraron que la especie intermedia [Ti(NSi^tBu₃)(OSi^tBu₃)₂] reacciona con etileno dando lugar a una mezcla del producto azametalcíclico [Ti{CH₂CH₂N(Si^tBu₃)}(OSi^tBu₃)₂] (Figura 34, **A**) y del producto de

activación vinílica C-H $[\text{Ti}(\text{NHSi}^t\text{Bu}_3)(\text{CHCH}_2)(\text{OSi}^t\text{Bu}_3)_2]$ (Figura 34, **B**).^[60] El grupo de Bergman mostró que la reacción del complejo $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{N}^t\text{Bu})]$ con norboneno o ciclopenteno conduce a la formación del producto de activación vinílica C-H (Figura 34, **C** y **D**), mientras que al hacerlo reaccionar con etileno, genera reversiblemente el producto de cicloadición [2+2] $[\text{Cp}_2\text{Zr}\{\text{N}^t\text{Bu}\text{CH}_2\text{CH}_2\}]$ (Figura 34, **E**).^[57, 58] Este proceso reversible se observa también en la reacción entre $[\text{Cp}^*\text{Ti}(\text{NPh})]$ y etileno, obteniéndose el producto azametalacíclico $[\text{Cp}^*\text{Ti}\{\text{N}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2\}]$ (Figura 34, **F**).^[127] Mountford y su grupo describieron la reacción de $[\text{Ti}(\text{N}^t\text{Bu})(\kappa^3\text{-N}_2\text{N}^{\text{Py}})(\text{Py})]$ con los alenos $\text{Me}(\text{H})\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ y $\text{Ph}(\text{H})\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$, generándose los correspondientes derivados titanaacetidina cuyos enlaces doble exocíclicos presentan una configuración *E* (Figura 34, **G** y **H**).^[132]

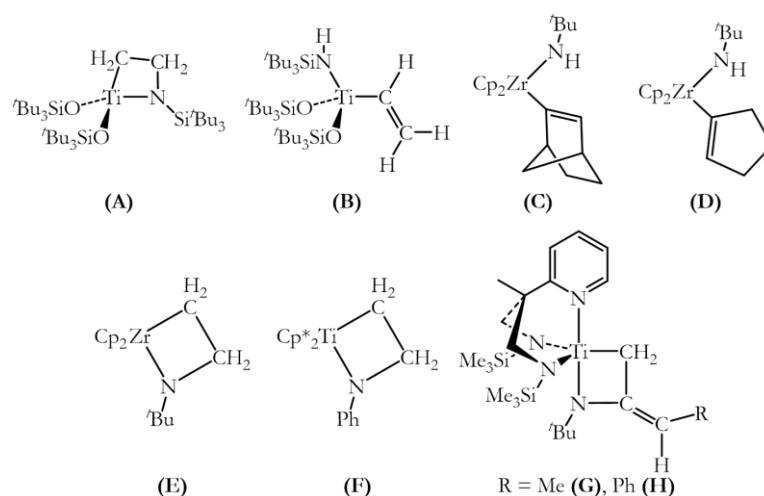


Figura 34: Complejos de titanio^[60, 127, 132] y zirconio^[57, 58] resultantes de las reacciones con alquenos y alenos.

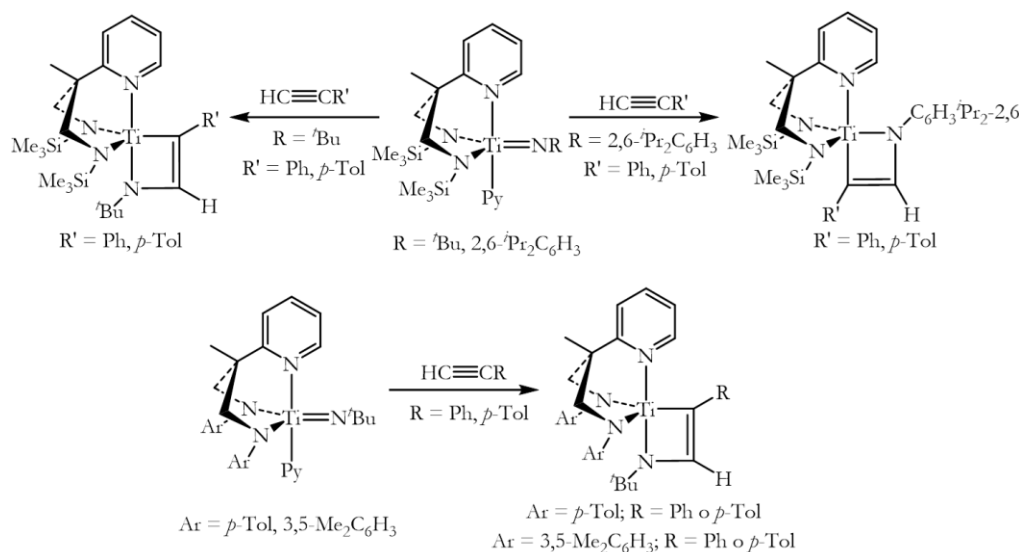
I.II.1.3. Reacciones con alquinos, acetonitrilo, fosfaalquinos e isocianuros:

Al hacer reaccionar los derivados imido de metales del grupo 4 con alquinos, se observa nuevamente esa competencia entre las reacciones de cicloadición [2+2] y las de activación de enlaces C-H. El complejo $[\text{Cp}^*\text{Ti}(\text{NPh})]$ reacciona con acetileno dando lugar al derivado azametalacíclico $[\text{Cp}^*\text{Ti}\{\text{N}(\text{Ph})\text{CH}=\text{CH}\}]$ (Esquema 27, apartado I.II.1.1.),^[127] mientras que los complejos imido $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{NR})]$ ^[56-58, 65] y $[\text{Ti}(\text{NSi}^t\text{Bu}_3)(\text{OSi}^t\text{Bu}_3)_2]$ ^[60] sufren también reacciones de cicloadición [2+2] con alquinos internos (Esquema 26, apartado I.II.1.1.). En una serie de artículos, Livinghouse y su grupo describieron el uso de reacciones de cicloadición [2+2] intramolecular las cuales condujeron a un rango de heterociclos orgánicos.^[133-135]

Mountford observó que la reacción de $[\text{Ti}(\text{N}^t\text{Bu})(\kappa^3\text{-N}_2\text{N}^{\text{Py}})(\text{Py})]$ con alquinos internos, como $\text{MeC}\equiv\text{CR}$ ($\text{R} = \text{Me}$ o Ph), conduce a la formación de derivados titanaacetidina (Figura 34, **G** y **H**, apartado I.II.1.2.),^[128] y por tanto, se tratan de los mismos productos obtenidos en la reacción de cicloadición [2+2] con alenos $\text{Me}(\text{H})\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ y $\text{Ph}(\text{H})\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$. Los autores propusieron que este tipo de

comportamiento es consecuencia de la adición de un enlace metálico C-H sobre la unión $\text{Ti}=\text{NR}$, seguida de la transferencia del átomo H y la formación del ligando aleno que se encuentra π -enlazado al centro metálico. Finalmente, la reacción de cicloadición [2+2] intramolecular entre el aleno y el fragmento $\text{Ti}=\text{NR}$ da lugar al producto titanaacetidina.

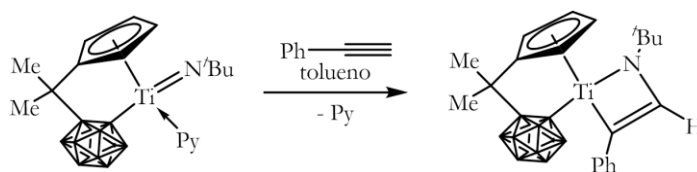
Por el contrario, las reacciones de los complejos $[\text{Ti}(\text{NR})(\kappa^3\text{-N}_2\text{N}^{\text{Py}})(\text{Py})]$ ($\text{R} = t\text{-Bu}$, 2,6- $i\text{-Pr}_2\text{C}_6\text{H}_3$) con arilalquinos terminales $\text{HC}\equiv\text{CR}'$ ($\text{R}' = \text{Ph}$ o $p\text{-Tol}$) dan lugar a derivados azametalacíclico $[\text{Ti}\{\text{N}(\text{R})\text{CHCR}'\}(\kappa^3\text{-N}_2\text{N}^{\text{Py}})]$ (Esquema 29).^[129] En este punto, se consiguió aislar y caracterizar estructuralmente el compuesto azametalacíclico $[\text{Ti}\{\text{N}(2,6\text{-}i\text{-Pr}_2\text{C}_6\text{H}_3)\text{CHCR}'\}(\kappa^3\text{-N}_2\text{N}^{\text{Py}})]$ y constituye el primer ejemplo de un producto de cicloadición [2+2] imido acetileno correspondiente al intermedio en una reacción de adición anti-Markovnikov de una amina primaria al acetileno terminal. Años más tarde, el mismo grupo de investigación consiguió nuevos productos de cicloadición [2+2] en las reacciones del complejo $[\text{Ti}(\text{N}^t\text{Bu})(\kappa^3\text{-N}_2\text{ArN}^{\text{Py}})(\text{Py})]$ ($\text{N}_2\text{ArN}^{\text{Py}} = (2\text{-C}_5\text{H}_4\text{N})\text{CMe}(\text{CH}_2\text{NAr})_2$, $\text{Ar} = p\text{-MeC}_6\text{H}_4$ o 3,5- $\text{Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$) con arilalquinos terminales $\text{HC}\equiv\text{CR}$ ($\text{R} = \text{Ph}$ o $p\text{-Tol}$) (Esquema 29).^[80] Algunos de estos compuestos se consiguieron caracterizar estructuralmente.^[136] También se describió la formación de complejos azatitanaciclohexadieno a partir de la inserción de una segunda molécula de alquino en los complejos azatitanaciclobuteno.^[80]



Esquema 29: Reacciones de cicloadición [2+2] de los complejos $[\text{Ti}(\text{NR})(\kappa^3\text{-N}_2\text{N}^{\text{Py}})(\text{Py})]$ ^[129] y $[\text{Ti}(\text{N}^t\text{Bu})(\kappa^3\text{-N}_2\text{ArN}^{\text{Py}})(\text{Py})]$ ^[80, 136] con arilacetilenos.

El grupo de Xie consiguió sintetizar y aislar el primer derivado azatitanaciclobuteno con un ligando de geometría forzada en la reacción del complejo carborano $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-}\sigma\text{-Me}_2\text{C}(\text{C}_5\text{H}_4)\text{-(C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{10})\}(\text{N}^t\text{Bu})(\text{Py})]$ con fenilacetileno (Esquema 30).^[74] Dicho compuesto constituye también el intermedio en una reacción de adición anti-Markovnikov de una amina al fenilacetileno terminal. El grupo de Doye sintetizó y caracterizó estructuralmente compuestos azametalaciclobuteno Markovnikov mediante la reacción de cicloadición [2+2] entre los complejos $[\text{Cp}^*\text{Ti}(\text{N}^{\text{Xyl}}\text{N})(\text{NAr})]$ ($\text{Ar} = 2,4,6\text{-}$

$\text{Me}_3\text{C}_6\text{H}_2$; 2,6- $\text{Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$) y arilalquinos terminales $\text{HC}\equiv\text{CAr}$ ($\text{Ar} = \text{Ph}$ o $p\text{-Tol}$) (Esquema 28, apartado I.II.1.1.).^[75]



Esquema 30: Reacción de cicloadición [2+2] entre el complejo de geometría forzada y fenilacetileno.^[74]

Se han descrito también reacciones de complejos imido de titanio y zirconio con fosfaalquinos produciéndose generalmente reacciones de cicloadición [2+2]. En la figura 35 se muestran ejemplos de complejos metalaciclo de cuatro miembros resultantes de una reacción de cicloadición [2+2] con una molécula de $t\text{BuCP}$.^[137, 138]

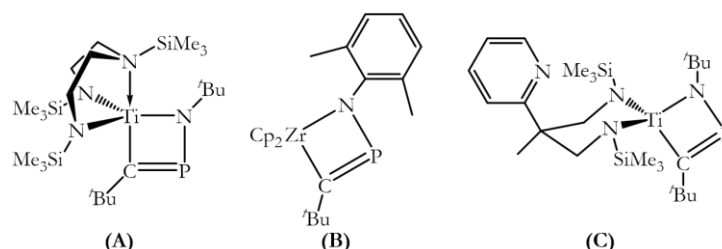
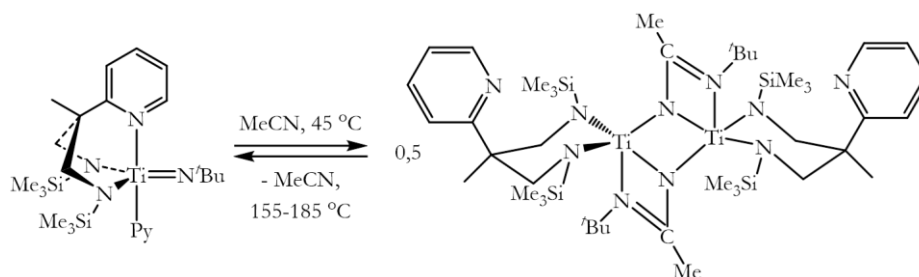


Figura 35: Complejos de titanio y zirconio resultantes de las reacciones de cicloadición [2+2] con $t\text{BuCP}$.^[137, 138]

Por el contrario, se ha observado que la reacción entre $[\text{Ti}(\text{N}^t\text{Bu})\text{Cl}_2(\text{Py})_3]$ y $t\text{BuCP}$ genera el complejo de titanio el cual contiene dos unidades de fosfaalquino, consecuencia de dos cicloadiciones [2+2] secuenciales, primero con la unidad $\text{Ti}=\text{NR}$ y posteriormente, con el enlace resultante $\text{P}=\text{C}$.^[137] Además, el curso de esta reacción es sensible a la identidad del sustituyente imido. Por ejemplo, el tratamiento de $[\text{Ti}(\text{NR})\text{Cl}_2(\text{Py})_3]$, donde R no es un grupo *terc*-butilo, con $t\text{BuCP}$ genera derivados 1,2,4-azadifosfoles.^[139]

Mountford, Cloke y Nixon también describieron la reacción del complejo $[\text{Ti}(\text{N}^t\text{Bu})(\kappa^3\text{-N}_2\text{N}^{\text{Py}})(\text{Py})]$ con acetonitrilo generando un derivado dinuclear, que contiene un ligando *terc*-butilacetamidinato doblemente desprotonado y un ligando $\text{N}_2\text{N}^{\text{Py}}$ κ^2 -enlazado al titanio (Esquema 31).^[138]



Esquema 31: Reactividad de $[\text{Ti}(\text{N}^t\text{Bu})(\kappa^3\text{-N}_2\text{N}^{\text{Py}})(\text{Py})]$ con acetonitrilo.^[138]

Como se observa en el esquema 31, en este compuesto, el centro de titanio forma parte de un esqueleto tipo escalera constituido por tres anillos metalacíclicos de cuatro

miembros. El carbono del fragmento MeCN se encuentra enlazado al átomo de nitrógeno del grupo imido, lo que difiere de lo observado con t BuCP, favoreciéndose en este caso la formación del enlace N-P (Figura 35, C). Este compuesto dinuclear puede sufrir una reacción de cicloreversión cuantitativa a elevadas temperaturas, dando lugar al complejo de partida $[\text{Ti}(\text{N}^t\text{Bu})(\kappa^3\text{-N}_2\text{N}^{\text{Py}})(\text{Py})]$ y MeCN (Esquema 31).^[138]

Se han observado también reacciones de los complejos imido de metales del grupo 4 con isocianuros, los cuales son conocidos por su elevada reactividad debido a la naturaleza fuertemente polar del grupo NC. El grupo de Bergman mostró que la reacción del complejo $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{N}^t\text{Bu})(\text{L})]$ ($\text{L} = \text{thf}$ o OPPh_3) con t BuNC conduce a la formación de un complejo carbodiimido, consecuencia de la inserción de una molécula de isocianuro en el fragmento $\text{Zr}=\text{N}^t\text{Bu}$ y la coordinación de otra molécula al centro de zirconio (Figura 36).^[57]

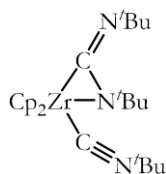
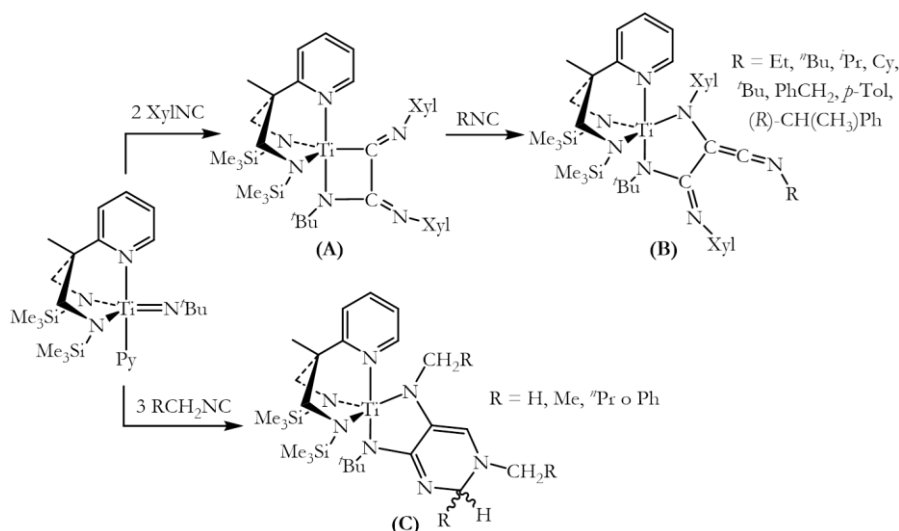


Figura 36: Complejo carbodiimido de zirconio descrito por Bergman.^[57]

La reacción del complejo $[\text{Ti}(\text{N}^t\text{Bu})(\kappa^3\text{-N}_2\text{N}^{\text{Py}})(\text{Py})]$ con los isocianuros t BuNC y PhNC no conduce a la formación de productos aislables. Sin embargo, la reacción con 2,6-dimetilfenilisocianuro (XylNC) da lugar al complejo titanacilo como consecuencia del acoplamiento de dos moléculas de isocianuro en el fragmento $\text{Ti}=\text{N}^t\text{Bu}$ (Esquema 32, A).^[140] En este caso, no se observó ningún intermedio similar al descrito por Bergman (Figura 36).



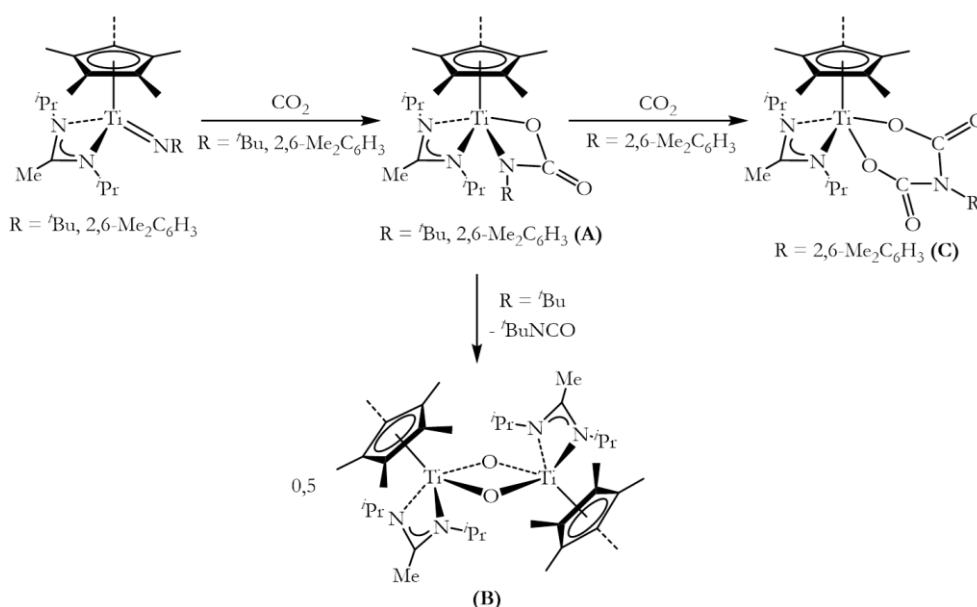
Esquema 32: Reactividad de $[\text{Ti}(\text{N}^t\text{Bu})(\kappa^3\text{-N}_2\text{N}^{\text{Py}})(\text{Py})]$ con isocianuros.^[140]

La reacción del complejo titanacilo con otros isocianuros RNC ($\text{R} = \text{Et}$, t Bu, i Pr, Cy, t Bu, PhCH_2 , p -Tol, $(R)\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$) conduce a la conversión selectiva a los complejos diazatitanacíclico, los cuales contienen una unidad imidoilquetimina coordinada al centro de titanio y se tratan de productos de una reacción de acoplamiento triple del isocianuro

(Esquema 32, **B**).^[140] Mountfort describió además el tratamiento del complejo $[\text{Ti}(\text{N}^i\text{Bu})(\kappa^3\text{-N}_2\text{N}^{\text{Py}})(\text{Py})]$ con tres equivalentes de alquil isocianuro del tipo $\text{RR}'\text{CHNC}$, los cuales presentan un enlace C-H adyacente al grupo NC, observándose un acoplamiento altamente selectivo con el enlace $\text{Ti}=\text{N}^i\text{Bu}$. Por ejemplo, la reacción de $[\text{Ti}(\text{N}^i\text{Bu})(\kappa^3\text{-N}_2\text{N}^{\text{Py}})(\text{Py})]$ con MeNC , EtNC , $^n\text{BuNC}$ o PhCH_2NC conduce a la síntesis de derivados diaminodihidropirimidina (Esquema 32, **C**).^[140] Estas reacciones altamente regioespecíficas implican la formación de enlaces C-N y C-C así como también la migración del enlace C-H.

I.II.1.4. Reacciones con sustratos que contienen enlaces $\text{C}=\text{O}$ o $\text{C}=\text{N}$:

Se han publicado resultados de estudios de la reactividad de los complejos imido de metales del grupo 4 frente a sustratos orgánicos que contienen enlaces $\text{C}=\text{O}$ y $\text{C}=\text{N}$ tales como CO_2 , isocyanatos (RNCO), aldehídos, cetonas, nitrosobenceno (PhNO), α -diiminas, etc. Los resultados de estas reacciones dependen de la naturaleza de los sustratos orgánicos, del sustituyente imido y del entorno del centro metálico. Un ejemplo de diferencia en la reactividad se ha observado en las reacciones entre los complejos $[\text{Cp}^*\text{Ti}(\text{NR})\{\text{MeC}(\text{N}^i\text{Pr})_2\}]$ ($\text{R} = ^i\text{Bu}$, 2,6- $\text{Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$) y CO_2 . En función del sustituyente imido, la reacción puede transcurrir por medio de una cicloadición con CO_2 y eliminación del isocianato, o bien por medio de una doble adición de CO_2 (Esquema 33).^[141, 142]

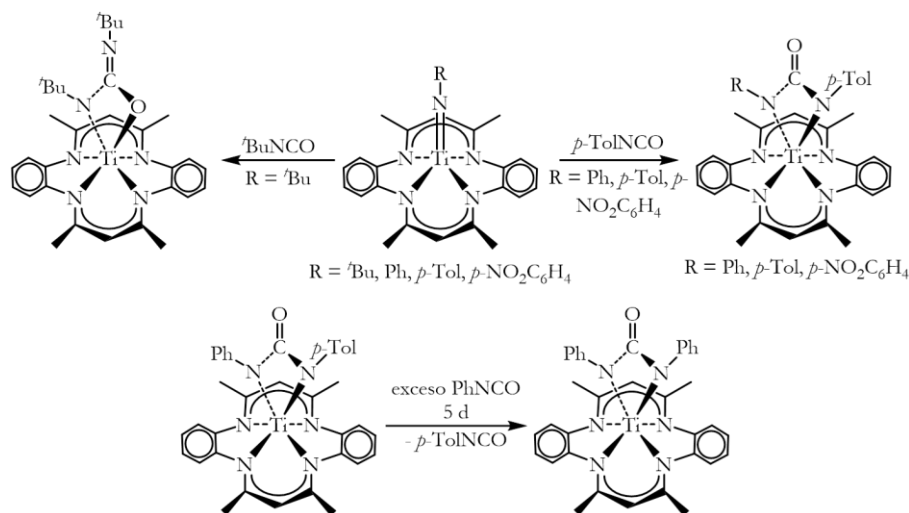


Esquema 33: Reactividad de $[\text{Cp}^*\text{Ti}(\text{NR})\{\text{MeC}(\text{N}^i\text{Pr})_2\}]$ con CO_2 .^[141, 142]

En ambos casos, la reacción del complejo $[\text{Cp}^*\text{Ti}(\text{NR})\{\text{MeC}(\text{N}^i\text{Pr})_2\}]$ con CO_2 da lugar al complejo carbamato N,O-enlazado $[\text{Cp}^*\text{Ti}\{\text{MeC}(\text{N}^i\text{Pr})_2\}\{\text{O}(\text{CO})\text{NR}\}]$ ($\text{R} = ^i\text{Bu}$ o 2,6- $\text{Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$) (Esquema 33, **A**). El complejo $[\text{Cp}^*\text{Ti}\{\text{MeC}(\text{N}^i\text{Pr})_2\}\{\text{O}(\text{CO})\text{N}^i\text{Bu}\}]$ no reacciona con CO_2 y en su lugar, sufre una retrociclación dando lugar a la formación de $^i\text{BuNCO}$ y al compuesto dinuclear μ -oxo $[\text{Cp}^*_2\text{Ti}_2\{\text{MeC}(\text{N}^i\text{Pr})_2\}_2(\mu\text{-O})_2]$ (Esquema 33, **B**). Por el contrario y bajo condiciones idénticas de reacción, el derivado arilimido

reacciona suavemente con CO₂, generando el complejo de titanio enlazado a un ciclo de cinco miembros (Esquema 33, **C**). En el año 2009, se amplió el estudio tanto experimental como computacional de la reactividad de los complejos *tert*-butil- y arilimido [Cp^RTi(NR¹){R²C(NR³)₂}] (Cp^R = Cp, Cp*) frente a CO₂. Nuevamente se observa la influencia del sustituyente imido en el producto final de la reacción, observando el mismo comportamiento anteriormente explicado, así como también de la demanda estérica del ligando soporte.^[105] Otro ejemplo de diferencia de reactividad entre los compuestos *tert*-butil- y arilimido, se ha observado en las reacciones entre los complejos [Cp*Ti(NR){MeC(NⁱPr)₂}] y los isocianatos.^[143]

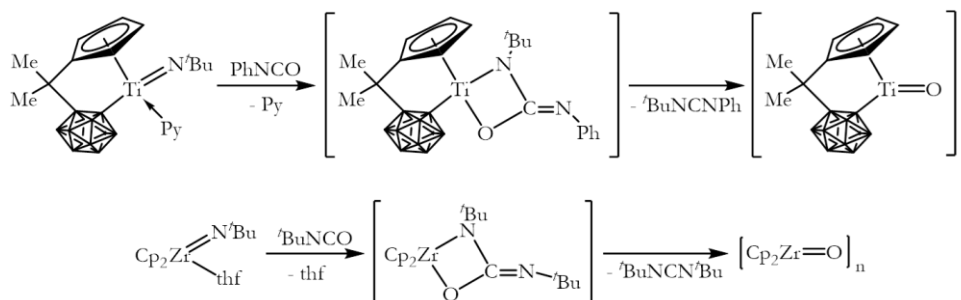
Los complejos [Ti(NR)(Me₄taa)] (R = ^tBu, Ph, *p*-Tol, *p*-NO₂C₆H₄, Me₄taa = dianión tetrametildibenzotetraaza[14]anuleno) reaccionan con los isocianatos y con CO₂ generando productos de cicloadición [2+2] generalmente del tipo [Ti{N(R)C(O)E}(Me₄taa)] (E = O, NⁱBu o N-arilo).^[144] Por ejemplo, las reacciones de los complejos [Ti(NAr)(Me₄taa)] (Ar = Ph, *p*-Tol, *p*-NO₂C₆H₄) con *p*-TolNCO transcurren con la formación de ureatos N,N-enlazados [Ti{N(Ar)C(O)N(*p*-Tol)}(Me₄taa)] (Esquema 34). El tratamiento del complejo ureato [Ti{N(Ph)C(O)N(*p*-Tol)}(Me₄taa)] con un exceso de fenilisocianato genera como productos *p*-TolNCO y [Ti{N(Ph)C(O)N(Ph)}(Me₄taa)] por medio de una reacción de inserción lenta y reversible en el enlace Ti-N. Por el contrario, la reacción del complejo [Ti(NⁱBu)(Me₄taa)] y ^tBuNCO da lugar al producto ureato N,O-enlazado [Ti{N(ⁱBu)C(NⁱBu)O}(Me₄taa)].



Esquema 34: Reactividad de [Ti(NR)(Me₄taa)] con RNCO.^[144]

Los compuestos [Ti(NR)(Me₄taa)] presentan una fuerte preferencia por la formación de ureatos N,N-enlazados en lugar de N,O-enlazados con isocianatos. Por el contrario, muchos de los otros complejos imido de metales del grupo 4 forman ureatos N,O-enlazados para las reacciones de [Cp*Ti(NR){MeC(NⁱPr)₂}]^[143] y también para la reacción de [{η-1,3-C₅H₃(SiMe₃)₂]₂Ti(NSiMe₃)] con Me₃SiNCO.^[102] El complejo [Ti{η⁵:σ-Me₂C(C₅H₄)-(C₂B₁₀H₁₀)}(NⁱBu)(Py)] reacciona con fenilisocianato conduciendo a la formación de un oligómero oxo-titanio y PhNCNⁱBu, posiblemente vía

ciclo-reversión de un derivado ureato N,O-enlazado (Esquema 35).^[74] Un proceso similar fue descrito previamente por el grupo de Bergman en la reactividad del complejo zirconoceno imido $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{N}^t\text{Bu})(\text{thf})]$ frente a *tert*-butilisocianato (Esquema 35).^[57, 58]



Esquema 35: Reactividad de los complejos $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-}\sigma\text{-Me}_2\text{C}(\text{C}_5\text{H}_4)\text{-(C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{10})\}(\text{N}^t\text{Bu})(\text{Py})]$ ^[74] y $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{N}^t\text{Bu})(\text{thf})]$ ^[57, 58] con RNCO.

Se ha estudiado también la reactividad del complejo $[\text{Ti}(\text{N}^t\text{Bu})(\text{Me}_2\text{calix})]$ (Me_2calix = dianión dimetilcalix[4]areno) con *p*-TolNCO, CO_2 y CS_2 .^[145] La reacción entre el complejo $[\text{Ti}(\text{N}^t\text{Bu})(\text{Me}_2\text{calix})]$ y *p*-TolNCO conduce a la formación del complejo ureato N,N-enlazado $[\text{Ti}\{\text{N}^t\text{BuC}(\text{O})\text{N}(p\text{-Tol})\}(\text{Me}_2\text{calix})]$ por medio de una cicloadición [2+2] entre los enlaces $\text{Ti}=\text{N}^t\text{Bu}$ y $\text{C}=\text{N}$ (Figura 37, **A**). La reacción del complejo $[\text{Ti}(\text{N}^t\text{Bu})(\text{Me}_2\text{calix})]$ con CO_2 o CS_2 conduce a la formación final de un compuesto dinuclear μ -oxo o μ -sulfuro (Figura 37, **B**). Esta reacción ocurre a través de un intermedio resultante de una reacción de cicloadición [2+2] entre los enlaces $\text{Ti}=\text{N}^t\text{Bu}$ y $\text{C}=\text{X}$ ($\text{X} = \text{O}, \text{S}$) (Figura 37, **C**). Se han descrito también otras reacciones de otros complejos imido con CS_2 .^[74, 143]

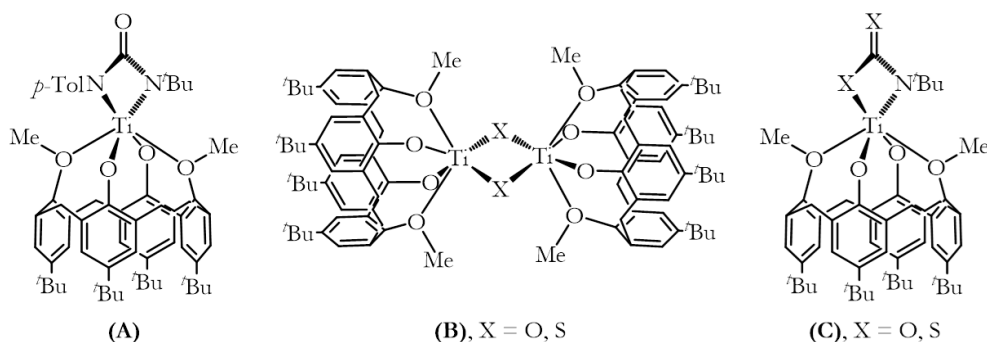


Figura 37: Reactividad de $[\text{Ti}(\text{N}^t\text{Bu})(\text{Me}_2\text{calix})]$ con *p*-TolNCO, CO_2 y CS_2 .^[145]

Un ejemplo de reactividad con α -diiminas fue descrita para los complejos $[\text{Ti}(\text{NR})\text{Cl}_2(\text{Py})_3]$ ($\text{R} = ^t\text{Bu}$ o $2,6\text{-}^i\text{Pr}_2\text{C}_6\text{H}_3$) observándose que las reacciones dependen fuertemente de los sustituyentes nitrógeno del imido, nitrógeno de la diimina y del esqueleto de carbono de la diimina.^[146]

Las reacciones de los complejos imido de metales del grupo 4 con PhNO , aldehídos y cetonas han sido descritas, dando lugar a la formación de productos de metátesis de enlace $\text{Ti}=\text{NR}/\text{C}=\text{O}$ o $\text{N}=\text{O}$.^[57, 58, 74, 102, 143, 147, 148] Por ejemplo, los complejos de titanio $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-}\sigma\text{-Me}_2\text{C}(\text{C}_5\text{H}_4)\text{-(C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{10})\}(\text{N}^t\text{Bu})(\text{Py})]$ ^[74] y zirconio $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{N}^t\text{Bu})(\text{thf})]$,^[57, 58, 147]

dan lugar a un oligómero oxo-metal y a la imina $RR'C=N'Bu$, del mismo modo como ocurre en la reactividad frente a isocianatos (Esquema 35).^[57, 58, 74]

También se ha descrito el comportamiento de complejos imido frente a carbodiimidos.^[143, 144, 149, 150] La reacción del complejo $[Ti(N(p-Tol))(Me_4taa)]$ con di-*p*-tolilcarbodiimido, conduce a la formación de un producto de cicloadición $[Ti\{(N(p-Tol))C(N(p-Tol))N(p-Tol)\}(Me_4taa)]$.^[144]

I.II.2. Estudio de la reactividad del complejo imido 6 frente a diversas moléculas orgánicas insaturadas

Se ha estudiado la reactividad del complejo *tert*-butilimido de titanio **6** frente a diversas moléculas orgánicas insaturadas como alquinos (fenilacetileno, difenilacetileno) y heteroalquinos (*tert*-butilisocianuro, 2,6-dimetilfenilisocianuro). Los estudios de RMN de los complejos obtenidos en estos ensayos pondrán de manifiesto las diferencias estructurales observadas entre ellos. Estos estudios de la reactividad se realizan con el fin de confirmar la formación del fragmento imido terminal en el complejo **6**, al no haber podido conseguir monocristales que permitieran conocer su estructura molecular por difracción de rayos X. De acuerdo con los antecedentes bibliográficos (apartado I.II.1.3.), se espera que el complejo **6** sufra reacciones de cicloadición [2+2]^[56-58, 60, 65, 74, 75, 80, 127-129, 136] y de acoplamiento C-N o de inserción^[57, 140] con alquinos e isocianuros, respectivamente. Además, la reactividad de **6** frente a alquinos permitirá recoger alguna evidencia experimental acerca del mecanismo de la reacción de hidroaminación, el cual se discutirá con más detalle en el capítulo 2 de la Memoria.

Las reacciones del complejo imido terminal **6** con las diferentes moléculas se han llevado a cabo primero a escala de RMN usando un tubo valvulado con cierre de teflón tipo Young, con el fin de hacer un seguimiento de la reacción registrando cada cierto tiempo el espectro de RMN y utilizando como disolvente C_6D_6 en todos los ensayos. Teniendo en cuenta el comportamiento observado en estos estudios preliminares, a continuación se intentará obtener a nivel preparativo los compuestos que hayan demostrado ser más accesibles en dichas reacciones.

I.II.2.1. Estudio de la reactividad del complejo 6 con fenilacetileno:

Como se ha comentado en el capítulo de introducción general (apartado II.1.A.), se cree que el paso clave en una reacción de hidroaminación catalizada por complejos imido de metales del grupo 4 es la cicloadición [2+2] del enlace insaturado C-C al enlace $M=NR$ formando un complejo metalaciclo.^[1-9] Se han realizado numerosos intentos de aislar estos intermedios metalaciclo y como se ha comentado en el apartado de antecedentes bibliográficos (apartado I.II.1.3.), Mountford y su grupo fueron los primeros en aislar y caracterizar estructuralmente, en el año 2004, el intermedio

azametalciclobuteno en una reacción de hidroaminación anti-Markovnikov de alquinos terminales.^[86, 129] El grupo de Xie también ha conseguido aislar y caracterizar otro intermedio metalaciclo de cuatro miembros haciendo reaccionar un complejo carborano de titanio con fenilacetileno.^[74] De acuerdo con estos datos, se pretende estudiar el paso clave de estas transformaciones usando el complejo **6**.

La reacción de **6** con fenilacetileno en una proporción molar 1:1 se ha estudiado por espectroscopía de RMN-¹H (en C₆D₆). La figura 38 muestra el registro cada cierto tiempo de los espectros obtenidos. El análisis de estos datos espectroscópicos nos permite proponer la formación de dos complejos (**18** y **19**) como consecuencia de la adición [2+2] de fenilacetileno al enlace Ti=N^{*tert*}Bu. En los espectros de la figura 38 se marcan las señales correspondientes a los nueve protones de los grupos *tert*-butilo y además, el protón del grupo metino del ciclo procedente de los complejos **18** y **19**. Para el fenilacetileno sin reaccionar, sólo se marca el singlete correspondiente al grupo metino.

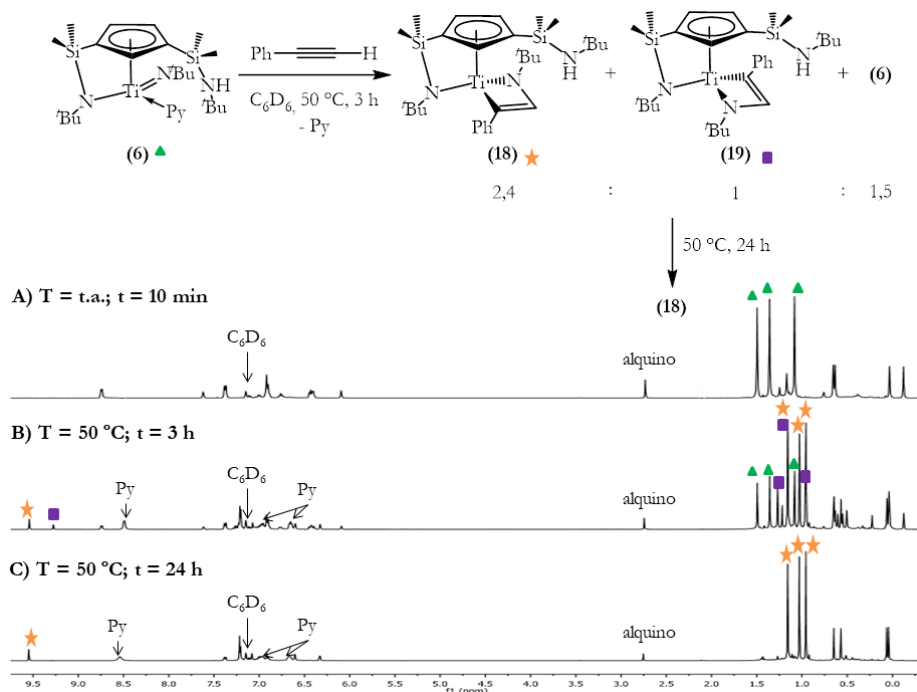


Figura 38: Estudio espectroscópico de la reactividad de **6** con fenilacetileno en una proporción molar 1:1.

El espectro de la figura 38A presenta un sistema de señales correspondiente a los compuestos de partida. El posterior tratamiento térmico a 50 °C durante tres horas de la mezcla de reacción y su registro del espectro de RMN-¹H (Figura 38B), muestra un sistema de señales indicando que se han formado los dos derivados metalaciclo **18** y **19**. Estos compuestos difieren en la disposición del grupo -N^{*tert*}Bu del ciclo. La presencia de **18**, **19** y **6** aparece en una proporción 2,4:1:1,5, respectivamente. Además, se observan las señales correspondientes a la piridina libre (tres multipletes a 6,65, 6,97 y 8,51 ppm). Pasadas las 24 horas y manteniendo la misma temperatura se obtiene la figura 38C. En estas condiciones, el espectro muestra únicamente la presencia de las señales

correspondientes al complejo azatitanaciclobuteno **18**, en el cual el grupo -N^tBu del ciclo mantiene la posición con respecto al compuesto imido de partida **6**.

Si se aumenta la temperatura hasta 100-120 °C y se mantiene durante varios días, el espectro de RMN-¹H que se recoge en la figura 39C muestra la aparición de las señales correspondientes al compuesto de partida **6** y un sistema de señales indicando la formación, en pequeña proporción, de los productos imina y enamina anti-Markovnikov correspondientes a la reacción de hidroaminación de fenilacetileno con *tert*-butilamina (las figuras 39A y 39B corresponden a las situaciones explicadas en las figuras 38A y 38C, respectivamente).

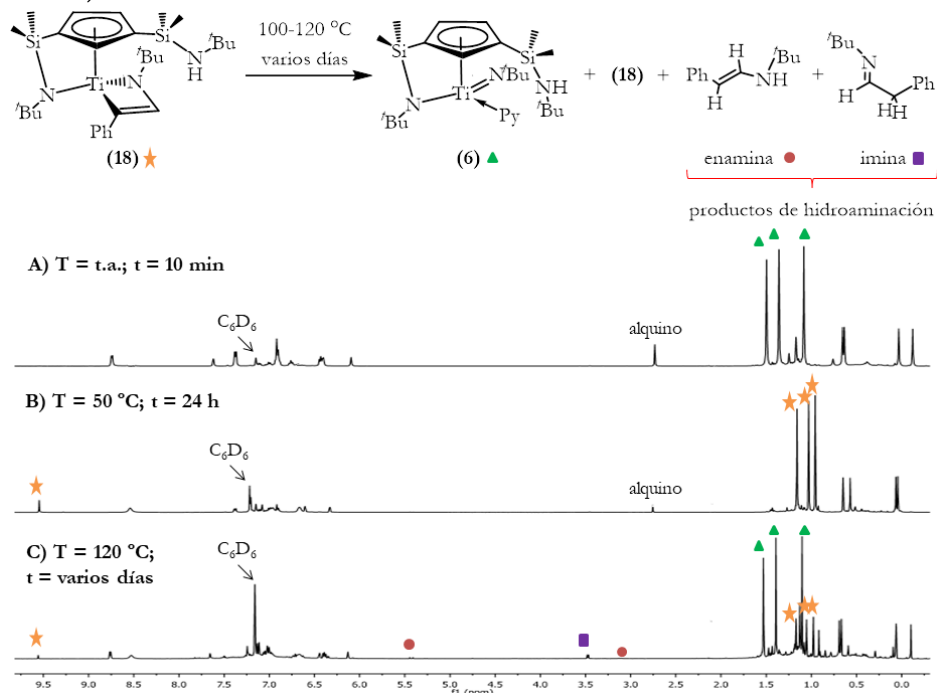


Figura 39: Observación de los productos de hidroaminación en el estudio espectroscópico de la reactividad de **6** con fenilacetileno en una proporción molar 1:1.

La figura 39C muestra a campo medio un conjunto de señales características para cada uno de los productos de hidroaminación:^[151] en la imina anti-Markovnikov, se observa un doblete a 3,45 ppm correspondiente a los dos protones del grupo metileno; mientras que para la enamina anti-Markovnikov aparecen un doblete ancho a 3,15 ppm correspondiente al protón del grupo NH y un doblete a 5,42 ppm correspondiente al protón del grupo metino.

La cicloadición [2+2] de fenilacetileno al enlace Ti=N puede generar diferentes estereoisómeros, admitiendo inicialmente que la adición puede ser anti-Markovnikov o Markovnikov (Figura 40). Los datos experimentales nos permiten observar que se han obtenido preferentemente los productos finales a través de un proceso de adición anti-Markovnikov. Dicha preferencia se puede atribuir a razones estéricas: en el regioisómero Markovnikov los grupos voluminosos *tert*-butilo y fenilo se encuentran muy próximos y por tanto, estéricamente más impedidos.^[152] En el compuesto azatitanaciclobuteno **18** se

mantiene la posición del grupo -N^tBu del ciclo con respecto al compuesto imido de partida **6**, mientras que en el intermedio metalaciclo **19** se ha producido una inversión en la posición del grupo -N^tBu del ciclo. Todo ello se ha podido determinar gracias a la aplicación de los experimentos bidimensionales, principalmente NOESY y HMBC-¹³C{¹H} (ver más adelante en la caracterización de los complejos **18** y **19**, apartado I.II.3.1.).

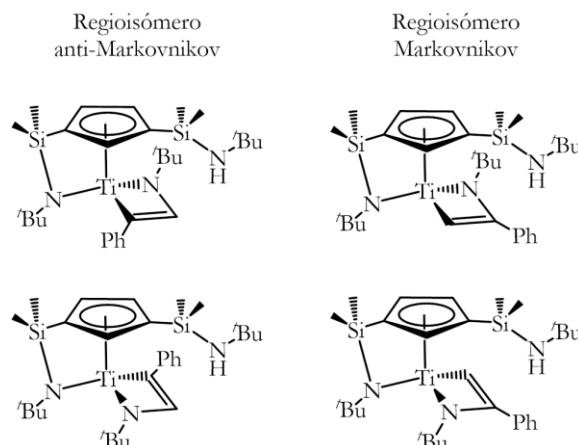


Figura 40: Posibles regioisómeros en la reacción de **6** con fenilacetileno.

La presencia en el espectro de RMN-¹H de un singlete característico en torno a 9 ppm correspondiente al grupo metino del ciclo (Figuras 38B y 38C), nos permite descartar la posibilidad de una activación del enlace C-H del alquino terminal,^[75, 127] el cual hubiera dado lugar a un complejo de titanio como se muestra en la figura 41. Con todo ello, se podría decir que la reacción del complejo **6** con fenilacetileno no sólo es regioselectiva al generar únicamente el regioisómero anti-Markovnikov, sino que también es quimioselectiva hacia la formación del complejo de cicloadición [2+2] **18**.

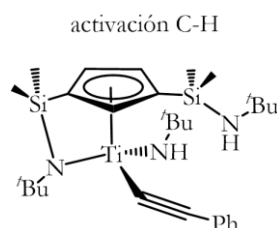
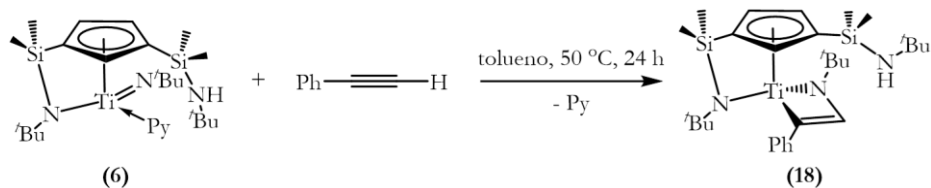


Figura 41: Complejo de titanio que se formaría al producirse una activación C-H del alquino en la reacción del complejo **6** con fenilacetileno.

El complejo azatitanaciclobuteno **18** se ha podido aislar como una sustancia pura haciendo reaccionar el complejo **6** con fenilacetileno en una proporción molar 1:1, en tolueno, y calentando la mezcla de reacción a 50 °C durante 24 horas. Pasado ese tiempo de reacción, la mezcla se lleva a sequedad obteniendo un aceite de color marrón oscuro con un rendimiento del 77% (Esquema 36). La caracterización de este compuesto se ha completado con el estudio estructural en estado sólido mediante difracción de rayos X utilizando monocristales obtenidos en la redisolución del aceite en *n*-hexano y enfriamiento a -20 °C.



Esquema 36: Síntesis del complejo azatitanaciclobuteno 18.

I.II.2.2. Estudio de la reactividad del complejo 6 con difenilacetileno:

La reacción del complejo 6 con un alquino interno como difenilacetileno en una proporción molar 1:1, podría transcurrir, inicialmente, a través de una reacción de cicloadición [2+2] del enlace C≡C al enlace Ti=N, generando así un intermedio azatitanaciclobuteno, del mismo modo que en la reacción de 6 frente a fenilacetileno (apartado I.II.2.1.). Sin embargo, al calentar la mezcla de reacción a 130 °C durante 24 horas, por RMN-¹H se observa un sistema de señales correspondiente al complejo de partida 6 sin reaccionar en un 95% y en un 5% a los productos de hidrogenación imina y enamina procedentes de la reacción de hidrogenación intermolecular de difenilacetileno y *tert*-butilamina. La figura 42 muestra el espectro de RMN-¹H correspondiente a la mezcla de reacción en C₆D₆ tras calentarla a 130 °C durante 24 horas y además, se muestra la ampliación del espectro a campo medio.

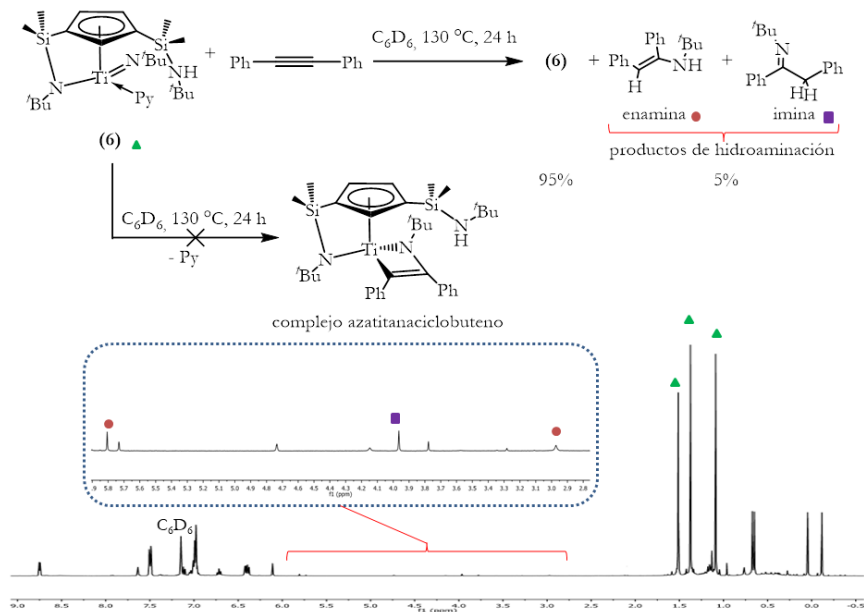


Figura 42: Estudio de la reactividad de 6 con difenilacetileno en una proporción molar 1:1.

Por simplicidad, para el complejo 6 sólo se marcan los singletes correspondientes a los nueve protones de los grupos *tert*-butilo, y para los productos de hidrogenación se observan las señales características que aparecen a campo medio.^[151] En la imina se observa un doblete a 3,96 ppm correspondiente a los dos protones del grupo metileno y para la enamina aparecen dos señales características: un singlete ancho a 2,98 ppm correspondiente al protón del grupo NH y un singlete a 5,81 ppm correspondiente al protón del grupo CH=.

Conviene, de una forma importante, destacar la obtención de los productos enamina e imina, aunque en pequeña proporción, como resultado de la reacción de hidroaminación en el tratamiento de **6** con fenilacetileno y difenilacetileno. La formación de estos productos sólo se justifica si se forman, inicialmente, los correspondientes derivados azatitanaciclobuteno (detectados en la reacción con fenilacetileno, pero no en la reacción con difenilacetileno) y su posterior protonación. En las condiciones en las cuales se llevan a cabo las reacciones descritas en estos apartados, la cuestión que nos planteamos es el origen de los hidrógenos que provocan el proceso de protonación. En la reacción con fenilacetileno se puede proponer que estos hidrógenos pueden provenir del propio fenilacetileno (que contiene un hidrógeno ácido) o del grupo NH del fragmento sililamino, sustituyente en el anillo ciclopentadienilo del complejo **6**. En la reacción con difenilacetileno sólo pueden provenir del grupo NH. La generación de enamina e imina en las reacciones de **6** con fenilacetileno y difenilacetileno pone de manifiesto, de forma anticipada, la especial actividad que estos complejos van a manifestar, cuando posteriormente se estudie su reactividad en procesos de hidroaminación, en condiciones más apropiadas para estas reacciones, como implican la presencia de amina libre. Por otro lado, este comportamiento también anticipa indicios sobre la naturaleza de la especie activa que proponemos en el apartado de estudios cinéticos y mecanísticos, incluido en el capítulo 2.

I.II.2.3. Estudio de la reactividad del complejo 6 con 2,6-dimetilfenilisocianuro:

Los estudios de la reactividad del complejo imido de titanio **6** frente a isocianuros (*tert*-butilisocianuro y 2,6-dimetilfenilisocianuro), como ejemplos de sustratos insaturados polares, se han realizado con el objetivo inicial de observar si se producen reacciones de acoplamiento C-N o de inserción, de acuerdo con lo observado y comentado en el apartado de antecedentes bibliográficos (apartado I.II.1.3.).

En este contexto, se ha intentado estudiar la reactividad frente a *tert*-butilisocianuro, pero la reacción da lugar a mezclas de productos finales que no se llegan a aislar ni identificar.

Al hacer reaccionar el complejo **6** con 2,6-dimetilfenilisocianuro en una proporción molar 1:2 a temperatura ambiente durante una hora se obtiene un espectro de RMN-¹H en C₆D₆ que se recoge en la figura 43. Este espectro muestra un sistema de señales correspondiente al complejo carbodiimido de titanio **20**, indicando que se ha producido la inserción del grupo isocianuro en la unidad imido de titanio y además, se encuentra una molécula de isocianuro coordinada al centro metálico. Esta estructura de un derivado carbodiimido es similar a la descrita por el grupo de Bergman (Figura 36, apartado I.II.1.3.).^[57, 114] En el espectro también se observan las señales correspondientes a la piridina libre mediante la presencia de tres multipletes en el espectro de RMN-¹H a 6,65, 6,97 y 8,51 ppm.

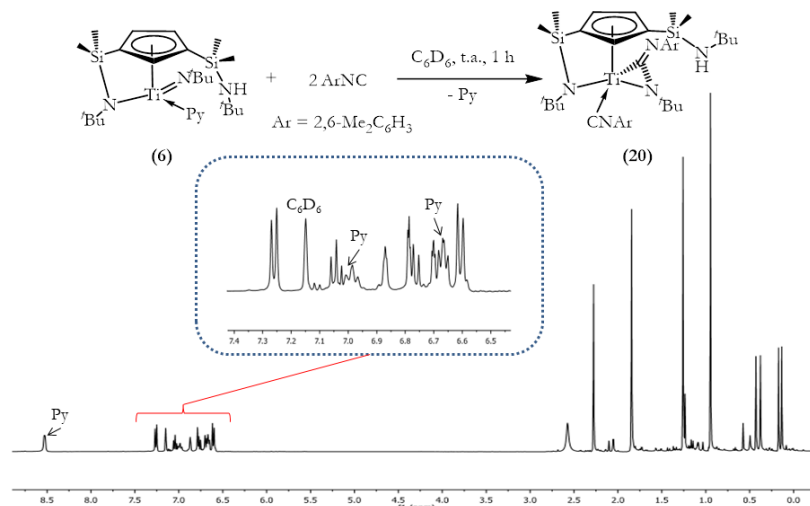


Figura 43: Estudio de la reactividad de **6** con 2,6-dimetilfenilisocianuro en una relación molar 1:2 a t.a..

Cuando la mezcla de reacción se calienta a 50 °C durante 96 horas, se observa por espectroscopía de RMN-¹H un sistema de señales correspondiente a un nuevo complejo **21**. La figura 44 muestra el espectro que se obtiene en estas condiciones.

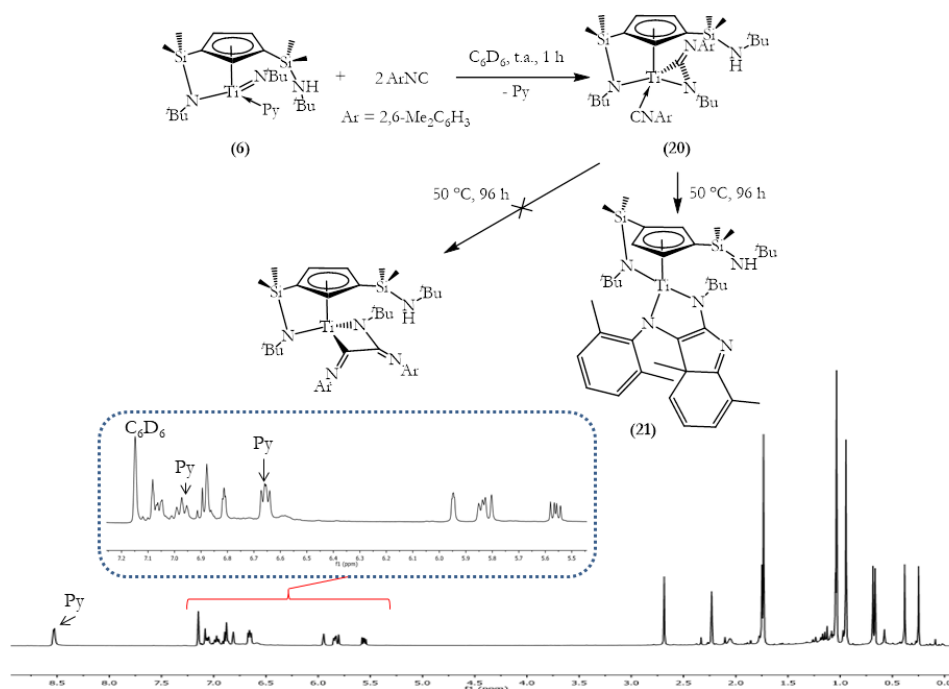


Figura 44: Estudio de la reactividad de **6** con 2,6-dimetilfenilisocianuro en una proporción molar 1:2 a 50 °C.

Atendiendo a los parámetros de reactividad conocidos para este tipo de sistemas, se esperaría que el nuevo complejo fuera un derivado titanaciclo (Figura 44) de cuatro miembros similar al descrito por Mountford^[140] generado por una segunda inserción del ligando isocianuro, que se encuentra previamente coordinado al centro metálico en el complejo **20**. Sin embargo, la presencia de un conjunto de señales características en el espectro de RMN-¹H a campo bajo, así como también la observación de algunos experimentos bidimensionales, principalmente HMBC-¹³C{¹H}, han hecho descartar esa

hipótesis. Sin embargo, una vez aislado este compuesto y posterior redisolución en *n*-hexano y enfriamiento a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ se han conseguido monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, observándose que se forma un compuesto con una disposición estructural muy novedosa. El compuesto **21** se ha formado a través de una segunda inserción del isocianuro, generándose un sistema indol tetrasustituido, disposición que no ha sido descrita anteriormente en la bibliografía (Figura 44). Un tratamiento térmico posterior de esta mezcla de reacción a temperaturas más altas ($90\text{ }^{\circ}\text{C}$) conduce a mezclas de nuevos complejos que no se llegan a identificar.

Después de estudiar la reacción de **6** con 2,6-dimetilfenilisocianuro en relación molar 1:2, resultaba de interés estudiar la misma reacción con un defecto de ligando (proporción molar 1:1) o con un exceso de ligando (proporción molar 1:5). En la figura 45 se muestran los espectros de RMN- ^1H de la mezcla de reacción en proporción molar 1:1 (Figura 45A) o 1:5 (Figura 45B) tras calentarla a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 70 horas. Como se observa, en el primer caso la reacción conduce a la formación del complejo **21**, detectándose la presencia de complejo de partida **6** sin reaccionar en una proporción 1:1, aproximadamente. En el segundo caso, se observa la formación de **21** y un exceso de arilisocianuro sin reaccionar. Por simplicidad, sólo se muestran los singletes correspondientes a los nueve protones de los grupos *tert*-butilo y los tres protones de los grupos metilo para los complejos **6** y **21**, y para el arilisocianuro sin reaccionar, el singlete de seis protones de los dos grupos metilo.

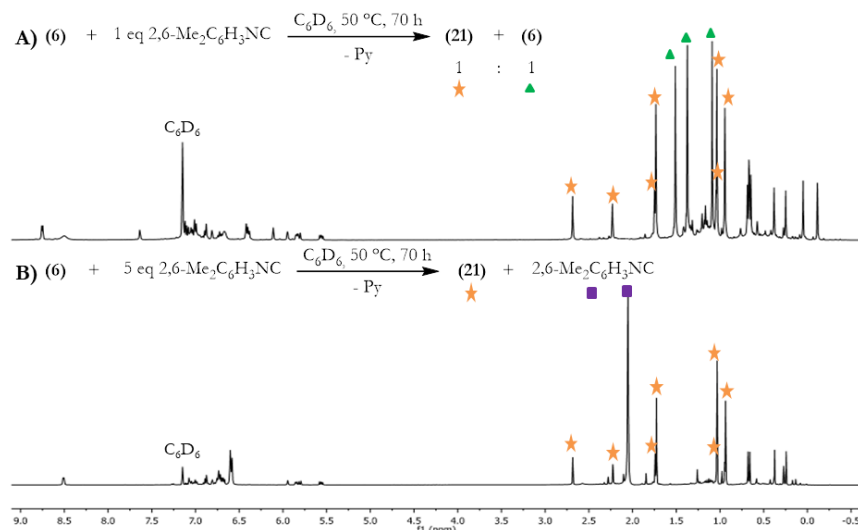
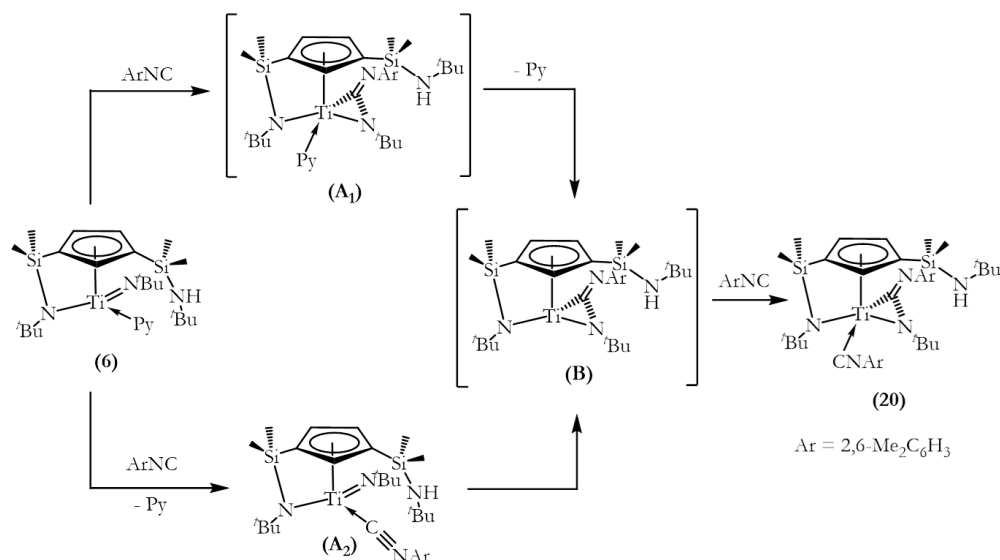


Figura 45: Estudio de la reactividad de **6** con 2,6-dimetilfenilisocianuro en una relación molar 1:1 (A) y 1:5 (B).

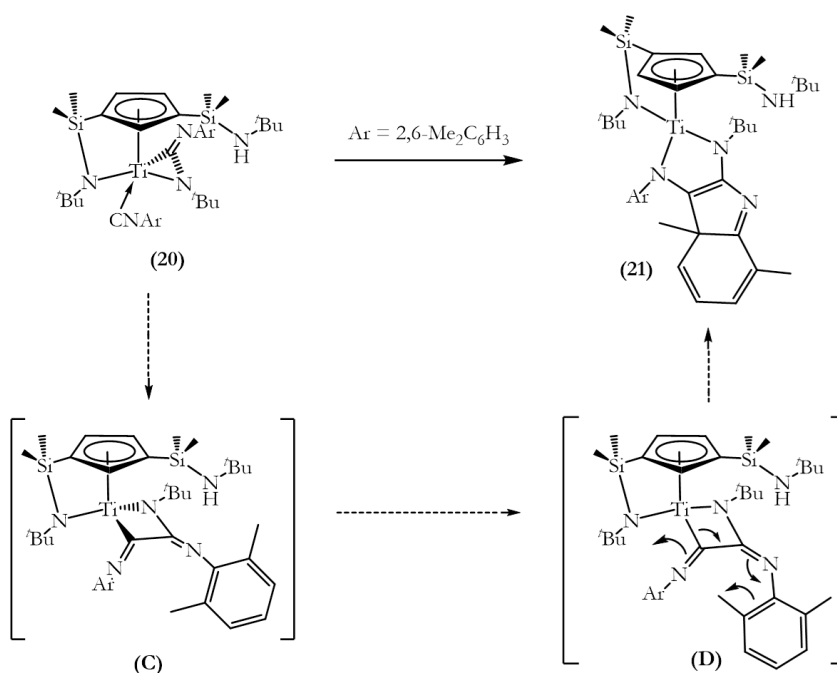
El esquema 37 muestra una propuesta de camino de reacción que justifica la formación del compuesto **20**,^[57, 114] que implica la formación de un intermedio carbodiimido **B** el cual queda estabilizado por coordinación de una molécula de isocianuro adicional. La formación de **B** podría explicarse bien como consecuencia de un ataque directo del isocianuro en el enlace titanio-imido con formación de **A₁** (similar al proceso que ocurre en la adición de un carbeno a una olefina) o bien producto de una

pérdida inicial de piridina y la coordinación de un isocianuro para generar **A₂** seguida de la formación de un enlace C-N. El hecho de que cuando se hace reaccionar el complejo imido **6** sólo con un equivalente de isocianuro, se observe por RMN-¹H las señales correspondientes al complejo **21** y al complejo de partida **6** en una proporción 1:1, implica que posiblemente la coordinación del isocianuro ocurra más rápidamente que la reacción del complejo **6** con el isocianuro.



Esquema 37: Mecanismo propuesto para la formación del complejo **20**.

El esquema 38 muestra una propuesta de camino de reacción para justificar la formación del complejo **21** a partir del complejo **20**, que implica primero la formación del intermedio titanacilo de cuatro miembros **C** similar al descrito por Mountford,^[140] mediante una segunda inserción de isocianuro.



Esquema 38: Mecanismo propuesto para la formación del complejo **21**.

Posteriormente, se produce la activación de uno de los grupos arilo del ciclo de cuatro miembros, y la posterior reorganización en **D** da lugar finalmente al complejo **21** (Esquema 38).

Los complejos **20** y **21** han podido ser aislados como sustancias puras. El complejo carbodiimido **20** se aísla como un aceite de color marrón oscuro en un 83% de rendimiento, cuando se deja reaccionar a temperatura ambiente y durante una hora una disolución, en 500 μL de C_6D_6 , de una mezcla del complejo imido de partida **6** y de arilisocianuro en estequiometría 1:2. Esta reacción se realiza en C_6D_6 en lugar de tolueno para un mejor seguimiento de la reacción por espectroscopía de RMN- ^1H , puesto que el complejo **20** evoluciona con el tiempo dando lugar a la formación de **21**. Si en lugar de dejarlo a temperatura ambiente, se calienta la mezcla de reacción (en tolueno) a 50 $^\circ\text{C}$ durante 96 horas, se obtiene el complejo **21** como un sólido aceitoso de color rojizo muy oscuro en un 89% de rendimiento. Cabe destacar que el complejo carbodiimido **20** debe almacenarse a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ puesto que es inestable a temperatura ambiente, evolucionando al complejo **21**. Finalmente, para ambos complejos **20** y **21** se han obtenido monocristales tras redisolución en *n*-hexano y enfriamiento a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, pudiendo además ser caracterizados por difracción de rayos X.

1.II.3. Caracterización estructural de los complejos de titanio 18-21

El aislamiento del complejo azatitanaciclobuteno **18** y de los complejos **20** y **21**, ha permitido su identificación y caracterización estructural mediante análisis elemental de C, H y N, espectroscopía de RMN- ^1H , ^{13}C , ^{29}Si y ^{15}N . Adicionalmente, habiendo conseguido el aislamiento de monocristales de todos ellos, ha sido posible realizar el estudio de sus estructuras moleculares por difracción de rayos X. El complejo azatitanaciclobuteno **19**, a pesar de no haber sido aislado, se ha podido también caracterizar estructuralmente por medio de la espectroscopía de RMN- ^1H , ^{13}C , ^{29}Si y ^{15}N . La caracterización completa de los complejos **18-21** por espectroscopía de RMN se ha logrado mediante la aplicación de los experimentos bidimensionales tales como HMBC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, HSQC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, HMBC- $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$, HMBC- $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$, NOESY y COSY.

1.II.3.1. Espectroscopía de RMN:

1.II.3.1.A. Espectroscopía de RMN- ^1H y ^{13}C :

Todos los complejos **18-21** presentan un único puente silil- η^1 -amido, comportándose como compuestos quirales al tratarse de moléculas disimétricas debido al carácter enantiotópico del anillo ciclopentadienilo y además, presentan quiralidad derivada del entorno estereogénico procedente del centro metálico, perteneciendo al grupo de simetría C_1 al no disponer de elementos de simetría.

En las tablas 19, 20 y 21 se recogen los desplazamientos químicos de las resonancias encontradas en RMN- ^1H y ^{13}C , así como las asignaciones realizadas para cada uno de los compuestos indicados. Además, se incluyen la numeración que se ha asignado a los átomos de carbono del anillo ciclopentadienilo así como también de los grupos indol y arilo (**21**), para un mejor seguimiento de los comentarios sobre determinados desplazamientos químicos.

Tabla 19: Desplazamientos químicos en los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C de **18** y **19**.

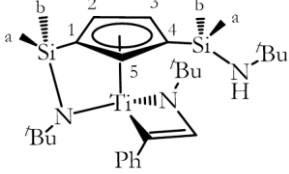
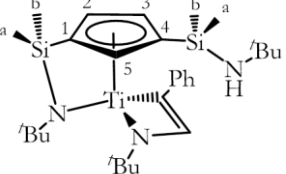
| |  (18) | |  (19) | |
|--|---|--|---|--|
| ppm | RMN- ^1H (C_6D_6) | RMN- ^{13}C (C_6D_6) | RMN- ^1H (C_6D_6) | RMN- ^{13}C (C_6D_6) |
| -SiMe- | <u>SiMe₂NHtBu:</u> 0,06 (3H, s) 0,09 (3H, s) <u>SiMe₂(η^1-NtBu):</u> 0,58 (3H, s) 0,67 (3H, s) | <u>SiMe₂NHtBu:</u> 1,9 (d) 2,2 (c) <u>SiMe₂(η^1-NtBu):</u> 2,6 (b) 2,2 (a) | <u>SiMe₂NHtBu:</u> 0,05 (3H, s) 0,24 (3H, s) <u>SiMe₂(η^1-NtBu):</u> 0,56 (3H, s) 0,62 (3H, s) | <u>SiMe₂NHtBu:</u> 1,8 (d) 2,8 (c) <u>SiMe₂(η^1-NtBu):</u> 2,1 (a) 3,3 (b) |
| -NHtBu | 0,97 (9H, s) | 33,8/49,5 (C_{cuat}) | 0,97 (9H, s) | 33,7/49,6 (C_{cuat}) |
| -NHtBu | 0,52 (1H, sa) | - | 0,33 (1H, sa) | - |
| η^1 -NtBu | 1,05 (9H, s) | 34,4/56,3 (C_{cuat}) | 1,17 (9H, s) | 34,8/56,1 (C_{cuat}) |
| χ^2 - N(tBu)CH=C(C_6H_5) | 1,16 (9H, s) | 31,3/59,2 (C_{cuat}) | 1,27 (9H, s) | 31,3/59,3 (C_{cuat}) |
| χ^2 - N(tBu)CH=C(C_6H_5) | - | 196,4 (C_{ipso}) | - | 209,2 (C_{ipso}) |
| χ^2 - N(tBu)CH=C(C_6H_5) | 6,94-7,00 (1H, m) 7,20-7,27 (4H, m) | 142,8 (C_{ipso}) 124,9 (CH_p) 126,9 (CH_o) 128,7 (CH_m) | 7,00-7,08 (1H, m) 7,18-7,31 (4H, m) | 144,3 (C_{ipso}) 125,0 (CH_p) 125,0 (CH_o) 128,8 (CH_m) |
| χ^2 - N(tBu)CH=C(C_6H_5) | 9,55 (1H, s) | 135,3 | 9,28 (1H, s) | 134,5 |
| C_5H_3 | 6,34 (1H, dd, J = 2,8, 1,6 Hz) 6,62 (1H, dd, J = 2,8, 2,0 Hz) 7,11 (1H, t, J = 1,8 Hz) | 110,7 (C_{ipso} (1)) 120,8 (CH (3)) 124,0 (CH (2)) 125,2 (CH (5)) 133,0 (C_{ipso} (4)) | 6,44 (1H, m) 6,86-7,01 (2H, m) | 110,9 (C_{ipso} (1)) 126,1 (CH (5)) 128,5 (CH (3)) 123,7 (CH (2)) 127,0 (C_{ipso} (4)) |

Tabla 20: Desplazamientos químicos en los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C de **20**.

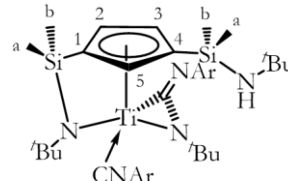
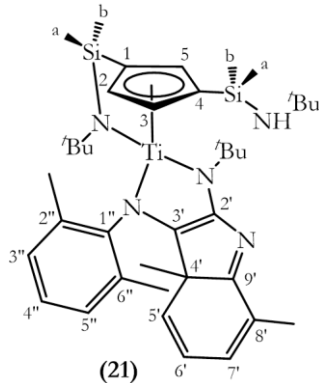
|  (20) | | |
|--|---|---|
| ppm | RMN- ^1H (C_6D_6) | RMN- ^{13}C (C_6D_6) |
| -SiMe- | <u>SiMe₂NH<i>t</i>Bu:</u> 0,15 (3H, s) 0,18 (3H, s) <u>SiMe₂(η^1-N<i>t</i>Bu):</u> 0,40 (3H, s) 0,43 (3H, s) | <u>SiMe₂NH<i>t</i>Bu:</u> 3,1 (c) 3,1 (d) <u>SiMe₂(η^1-N<i>t</i>Bu):</u> 1,6 (b) 2,0 (a) |
| -NH <i>t</i> Bu | 0,95 (9H, s) | 33,7/49,7 (C_{cuat}) |
| -NH <i>t</i> Bu | 0,49 (1H, sa) | - |
| η^1 -N <i>t</i> Bu | 1,27 (9H, s) | 35,3/59,1 (C_{cuat}) |
| η^2 -N(<i>t</i> Bu)C=N(2,6-Me ₂ C ₆ H ₃) | 1,87 (9H, s) | 29,2/59,4 (C_{cuat}) |
| CN(2,6-Me ₂ C ₆ H ₃) | - | 170,0 |
| CN(2,6-Me ₂ C ₆ H ₃) | <u>2,6-Me₂C₆H₃:</u> 2,27 (6H, s) <u>2,6-Me₂C₆H₃:</u> 6,56 (2H, d, $J = 7,7$ Hz) 6,71 (1H, t, $J = 7,7$ Hz) | <u>2,6-Me₂C₆H₃:</u> 19,3 <u>2,6-Me₂C₆H₃:</u> 125,6 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{-N}\equiv\text{C}$) 136,0 ($\text{CH}_3\text{-C}_{\text{ipso}}$) 128,9 130,6 |
| η^2 -N(<i>t</i> Bu)C=N(2,6-Me ₂ C ₆ H ₃) | - | 179,5 |
| η^2 -N(<i>t</i> Bu)C=N(2,6-Me ₂ C ₆ H ₃) | <u>2,6-Me₂C₆H₃:</u> 2,61 (6H, sa) <u>2,6-Me₂C₆H₃:</u> 7,08 (1H, t, $J = 7,4$ Hz) 7,30 (2H, d, $J = 7,4$ Hz) | <u>2,6-Me₂C₆H₃:</u> 21,0 <u>2,6-Me₂C₆H₃:</u> 154,6 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{-N}$) 131,2 ($\text{CH}_3\text{-C}_{\text{ipso}}$) 120,4 128,1 |
| C ₅ H ₃ | 6,75 (1H, dd, $J = 2,6, 1,7$ Hz) 6,79 (1H, t, $J = 1,8$ Hz) 6,94 (1H, dd, $J = 2,3, 1,8$ Hz) | 112,2 (C_{ipso} (1)) 123,9 (CH(3)) 119,8 (CH(5)) 118,1 (CH(2)) 127,6 (C_{ipso} (4)) |

Tabla 21: Desplazamientos químicos en los espectros de RMN-¹H y -¹³C de **21**.

| ppm | RMN- ¹ H (C ₆ D ₆) | RMN- ¹³ C (C ₆ D ₆) |
|---|--|--|
| |  <p style="text-align: center;">(21)</p> | |
| -SiMe- | <u>SiMe₂NH^tBu:</u> 0,26 (3H, s) 0,39 (3H, s) <u>SiMe₂(η¹-N^tBu):</u> 0,67 (3H, s) 0,69 (3H, s) | <u>SiMe₂NH^tBu:</u> 4,3 (c) 4,5 (d) <u>SiMe₂(η¹-N^tBu):</u> 2,8 (a) 2,3 (b) |
| η ¹ -N ^t Bu (ciclo) | 0,95 (9H, s) | 34,4/ 60,6 (C _{cuat}) |
| -NH ^t Bu | 1,04 (9H, s) | 33,8/ 49,7 (C _{cuat}) |
| -NH ^t Bu | 0,58 (1H, sa) | - |
| η ¹ -N ^t Bu | 1,74 (9H, s) | 32,3/ 58,4 (C _{cuat}) |
| 4,8-Me₂C₈H₃N | <u>4,8-Me₂C₈H₃N:</u> 1,05 (3H, s) 2,24 (3H, s) <u>4,8-Me₂C₈H₃N:</u> 5,56 (1H, dd, <i>J</i> = 9,3, 5,8 Hz) 5,79-5,88 (2H, m) | <u>4,8-Me₂C₈H₃N:</u> 31,7 (CH ₃ -C(4')) 16,5 (CH ₃ -C(8')) <u>4,8-Me₂C₈H₃N:</u> 122,3 (CH(6')) 128,3 (CH(7')); 138,6 (CH(5')) <u>C_{ipso}:</u> 59,4 (CH ₃ -C _{ipso} (4')); 114,7 (ArN-C _{ipso} (3')(=)); 121,3 (tBuN-C _{ipso} (2')(=)-N); 130,7 (CH ₃ -C _{ipso} (8')); 185,1 (C _{ipso} (9')=N). |
| η ¹ -N(2,6-Me ₂ C ₆ H ₃) | <u>2,6-Me₂C₆H₃:</u> 1,76 (3H, s) 2,69 (3H, s) <u>2,6-Me₂C₆H₃:</u> 6,85-6,93 (2H, m) 7,06 (1H, dd, <i>J</i> = 6,8, 2,2 Hz) | <u>2,6-Me₂C₆H₃:</u> 18,3 (CH ₃ -C(6'')) 22,7 (CH ₃ -C(2'')) <u>2,6-Me₂C₆H₃:</u> 124,4 (CH(4'')); 129,8 (CH(5'')) 129,1 (CH(3'')) <u>C_{ipso}:</u> 131,0 (CH ₃ -C _{ipso} (2'')); 132,7 (CH ₃ -C _{ipso} (6'')); 148,8 (C _{ipso} (1'')-N). |
| C₅H₃ | 5,96 (1H, dd, <i>J</i> = 2,9, 1,6 Hz) 6,82 (1H, dd, <i>J</i> = 2,4, 1,8 Hz) 7,10 (1H, t, <i>J</i> = 1,8 Hz) | 111,5 (C _{ipso} (1)) 126,6 (CH(3)) 118,7 (CH(2)) 122,3 (CH(5)) 131,4 (C _{ipso} (4)) |

Los datos espectroscópicos reflejan el comportamiento de simetría que exhibe este tipo de compuestos. Se discutirán, seguidamente, las señales características, comentándolas en función del ligando presente en los complejos.

a) Señales del anillo ciclopentadienilo y sustituyentes:

Los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C muestran a campo alto cuatro señales para los grupos metilo unidos a silicio, dos singletes (^1H) y cuatro resonancias (^{13}C) para los dos grupos *terc*-butilo y un singlete ancho (^1H) para el protón unido a nitrógeno. A campo bajo, se observa un sistema de señales de espín ABC (^1H) y cinco resonancias (^{13}C) para los protones y carbonos del anillo, respectivamente.

Como se ha comentado en la caracterización de los complejos anteriores, los espectros de RMN- ^{13}C permiten determinar la presencia de puentes silil- η^1 -amido o de grupos sililamino en los compuestos. Así, por medio del valor del desplazamiento químico en RMN- ^{13}C del átomo de carbono cuaternario de los grupos *terc*-butilo se puede diferenciar entre los grupos *terc*-butilo que pertenecen al puente, los cuales presentan un desplazamiento químico en torno a 56-59 ppm, y los que no se encuentran coordinados cuyas señales se sitúan a campo más alto, en torno a 50 ppm (Tabla 22).

Tabla 22: Desplazamientos en ppm de los C_{cuat} del grupo silil *terc*-butilamido y del grupo silil *terc*-butilamino (C_6D_6).

| | 18 | 19 | 20 | 21 |
|---|------|------|------|------|
| $\text{NH}^t\text{Bu}_{\text{cuaternario}}$ | 49,5 | 49,6 | 49,7 | 49,7 |
| $\text{N}^t\text{Bu}_{\text{cuaternario}}$ | 56,3 | 56,1 | 59,1 | 58,4 |

Otras de las señales características en el espectro de RMN- ^{13}C son las correspondientes a los átomos de carbono *ipso* del anillo ciclopentadienilo observándose dos resonancias al pertenecer los complejos al grupo de simetría C_1 (Tabla 23). Así, el desplazamiento químico del C_{ipso} unido al puente silil- η^1 -amido^[23, 78] aparece a 110-112 ppm, mientras que la señal correspondiente al C_{ipso} unido al grupo sililamino terminal^[45] se sitúa a campo más bajo que la anterior, en torno a 127-133 ppm, debido a la menor rigidez que sufre ese átomo de carbono *ipso*.

Tabla 23: Desplazamientos en ppm de los C_{ipso} del anillo ciclopentadienilo (C_6D_6).

| | 18 | 19 | 20 | 21 |
|--|-------|-------|-------|-------|
| $\text{C}_{\text{ipso}}\text{-SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})$ | 133,0 | 127,0 | 127,6 | 131,4 |
| $\text{C}_{\text{ipso}}\text{-SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})$ | 110,7 | 110,9 | 112,2 | 111,5 |

6) Señales del entorno restante del centro de titanio:

a) Complejos azatitanaciclobuteno 18 y 19:

La presencia del ciclo de cuatro centros unido al átomo de titanio hace que en los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C , se observe a campo alto un singlete (^1H) y dos resonancias (^{13}C) para el grupo *terc*-butilo. A campo bajo, se observan un singlete (^1H) y una resonancia (^{13}C) para el grupo metino, una resonancia (^{13}C) para el átomo de carbono *ipso* y un sistema de señales de espín AA'BB'C (^1H) y cuatro resonancias (^{13}C) para los protones y los átomos de carbono del grupo fenilo, respectivamente. El hecho de que se observe para el grupo fenilo, un sistema de señales de espín AA'BB'C en lugar de un sistema ABCDE (consecuencia del grupo de simetría C_1), se debe al giro rápido del enlace C-C a escala de tiempos de RMN.

Es característica, en el espectro de RMN- ^1H , la presencia a campo muy bajo de un singlete correspondiente al protón del grupo metino del metalaciclo. Dicho desplazamiento (en torno a 9 ppm) presenta un valor muy parecido al observado en los complejos descritos por Xie^[74] y Mountford.^[80, 129] Además, en el experimento HSQC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se observa la correlación directa del singlete del protón del grupo CH con la señal de su carbono (Figura 46).

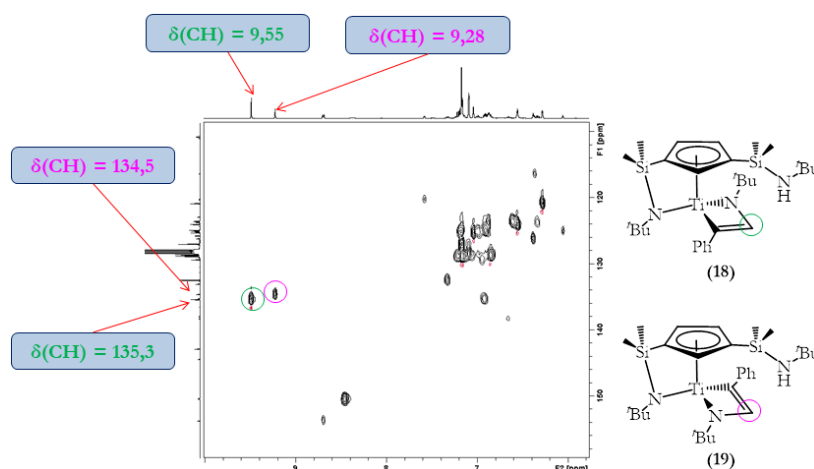


Figura 46: Espectro bidimensional HSQC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (C_6D_6) correspondiente a la mezcla de los derivados azatitanaciclobuteno **18** y **19**.

En el espectro bidimensional HMBC- $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$ no se observa ninguna señal a campo bajo que correlacione el protón de un grupo titanio amido con el átomo de ^{15}N , del mismo modo que para los compuestos de titanio **5** y **7** (Figura 23, apartado I.I.2.6.A.a.), lo que nos ha permitido descartar la posibilidad de formación de un complejo de titanio como consecuencia de la activación del enlace C-H del derivado fenilacetileno (Figura 41, apartado I.I.2.1.).^[75, 127]

De acuerdo con los valores de los desplazamientos químicos de los complejos metalaciclo descritos en la bibliografía, existen dos diferencias fundamentales entre los regioisómeros anti-Markovnikov^[74, 80, 129] y los derivados Markovnikov:^[75]

- ✓ La señal del protón del grupo metino en los complejos metalaciclo anti-Markovnikov^[74, 80, 129] se sitúa en torno a 9 ppm, mientras que en los derivados Markovnikov^[75] se sitúa en torno a 10 ppm.
- ✓ El desplazamiento químico en RMN-¹³C del átomo de carbono unido al grupo CH procedente de los isómeros anti-Markovnikov,^[74, 80, 129] aparece a campo más bajo que el del grupo metino ($\delta_C \approx 200$ ppm), mientras que para los complejos de cicloadición Markovnikov^[75] ocurre lo contrario ($\delta_C \approx 150$ ppm).

Mediante la aplicación de los experimentos bidimensionales NOESY y HMBC-¹³C{¹H} se ha podido descartar la posibilidad de formación de uno o dos regioisómeros Markovnikov y determinar la posición del grupo *terc*-butilo del metalaciclo. En la figura 47 se muestran los espectros bidimensionales NOESY (Figura 47A) y HMBC-¹³C{¹H} (Figura 47B) realizados en C₆D₆ y correspondientes a la mezcla de los complejos **18** y **19**, que han permitido determinar la formación en ambos complejos del regioisómero anti-Markovnikov. En el espectro bidimensional NOESY (Figura 47A), para ambos compuestos **18** y **19** se observa una correlación del singlete correspondiente a los nueve protones del grupo *terc*-butilo del metalaciclo con el protón del grupo metino del metalaciclo. Además, por medio del experimento bidimensional HMBC-¹³C{¹H} (Figura 47B) se observa la correlación del singlete del grupo metino con la señal correspondiente al átomo de carbono cuaternario del grupo *terc*-butilo del ciclo. Esto descarta la posibilidad de formación del regioisómero Markovnikov, puesto que para este caso dichas correlaciones no son posibles.

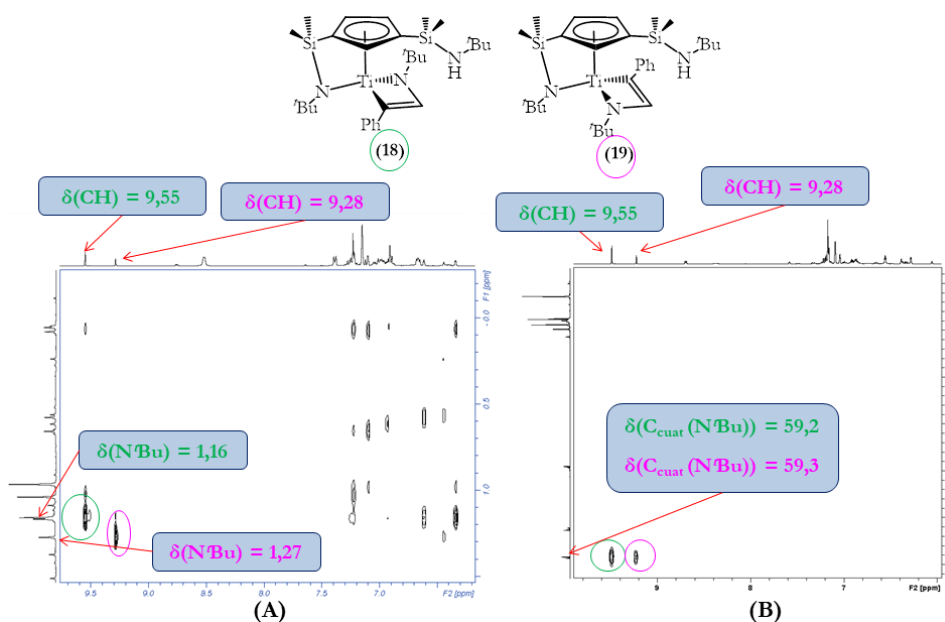


Figura 47: Espectros bidimensionales NOESY (A) y HMBC-¹³C{¹H} (B) (C₆D₆) correspondientes a la mezcla de los complejos azatitanaciclobuteno **18** y **19**.

Por otro lado, en la figura 48 se muestran dos experimentos bidimensionales NOESY, siendo la figura 48A correspondiente al complejo **18** y la figura 48B perteneciente al derivado **19**, y que han permitido determinar la orientación del grupo -N^tBu del ciclo. En

el experimento NOESY del complejo **18** (Figura 48A), se observa la presencia de dos señales que correlacionan el singlete del grupo *tert*-butilo del ciclo con las señales correspondientes a los protones unidos a los carbonos C2 y C3 del anillo ciclopentadienilo. Mientras que para el derivado **19** (Figura 48B), se observa la correlación del singlete del grupo *tert*-butilo del ciclo con el multiplete correspondiente al protón unido al átomo de carbono C5 del anillo. Estos datos indican que en el compuesto azatitanaciclobuteno **18** se mantiene la posición del grupo *tert*-butilo del metalaciclo con respecto al compuesto imido **6**, mientras que en el compuesto metalaciclo **19** se ha producido una inversión en la posición de ese grupo *tert*-butilo.

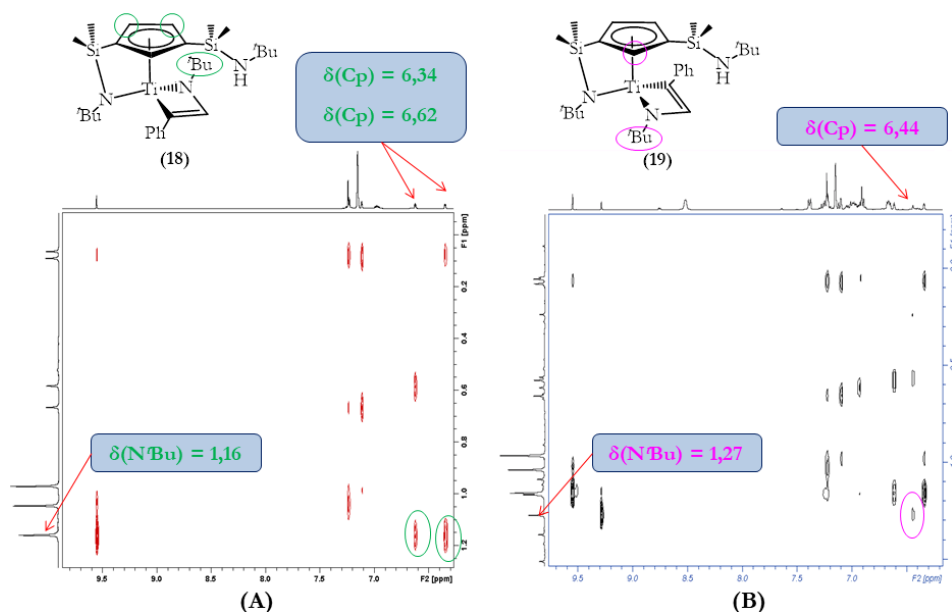


Figura 48: Espectros bidimensionales NOESY (C_6D_6) correspondientes a los complejos azatitanaciclobuteno **18** (A) y **19** (B).

b) Complejo carbodiimido **20**:

La presencia de un ciclo de tres centros unido al átomo de titanio y de una molécula de isocianuro coordinada, hace que en los espectros de RMN- 1H y ^{13}C del complejo **20** se observen a campo alto, un singlete de nueve protones (1H) y dos resonancias (^{13}C) procedente del grupo *tert*-butilo de la estructura carbodiimido y dos singletes con una integral cada uno de seis protones (1H) y dos resonancias (^{13}C) correspondientes a los cuatro grupos metilo de los dos grupos arilo. A campo bajo, se observan dos sistemas de señales doblete-triplete de intensidad 2:1 (1H) y ocho resonancias (^{13}C) correspondientes a los dos grupos arilo, y dos resonancias (^{13}C) correspondientes a los C_{ipso} unidos al centro de titanio, las cuales se sitúan a campo más bajo que el resto de carbonos de los grupos arilo. La relación de los grupos metilo con los correspondientes protones del arilo se ha podido determinar mediante la aplicación del experimento bidimensional homonuclear COSY (Figura 49). En el espectro COSY de la figura 49A, se observa la relación del grupo metilo con el doblete de los dos protones del arilo, mientras el espectro COSY de la figura 49B muestra la relación de los protones del arilo.

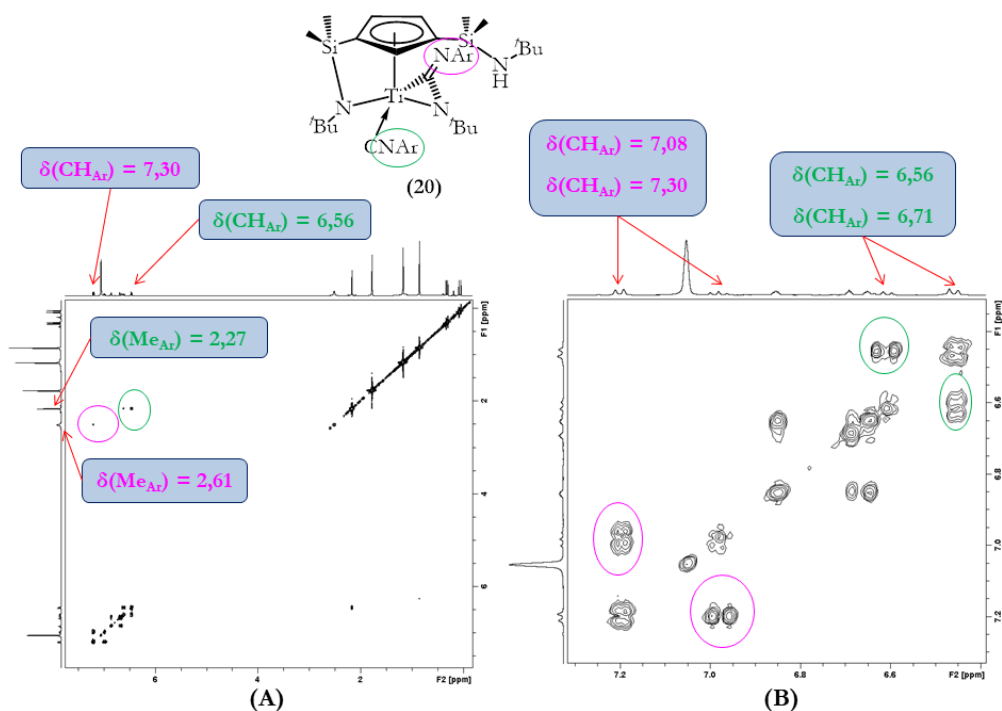


Figura 49: Espectros bidimensionales COSY (C_6D_6) correspondientes al complejo carbodiimido **20**.

El hecho de que para los grupos metilo del arilo en lugar de aparecer cuatro singletes con una integral de tres protones cada uno (^1H) y cuatro resonancias (^{13}C) como cabría esperar al pertenecer al grupo de simetría C_1 , aparezca sólo dos singletes (^1H) y dos resonancias (^{13}C) nos indica que el enlace N-C del grupo arilo gira rápido a escala de tiempos de RMN y, por tanto, ambos grupos arilo no están estéricamente impedidos, al no estar próximos, permitiendo de este modo el giro.

Por otro lado, por medio del experimento bidimensional NOESY se han podido determinar las posiciones de los grupos del ligando carbodiimido y del ligando isocianuro coordinado al metal y, por tanto, se han podido asignar además los desplazamientos químicos en RMN de los grupos arilo procedentes del ligando isocianuro y de la estructura carbodiimido:

- ✓ El grupo *tert*-butilo del fragmento carbodiimido mantiene la posición con respecto al compuesto **6**, al observar una correlación del singlete del grupo *tert*-butilo con la señal del protón unido a C3 del anillo ciclopentadienilo. Para el grupo arilo del fragmento carbodiimido, se observan dos señales que correlacionan el singlete ancho correspondiente a los dos grupos metilo con los dos dobletes de dobletes correspondientes a los protones unidos a C2 y C3 del anillo ciclopentadienilo. Todo ello, indica que la estructura carbodiimido se encuentra próxima a los átomos de carbono C2 y C3 del anillo ciclopentadienilo (Figura 50).

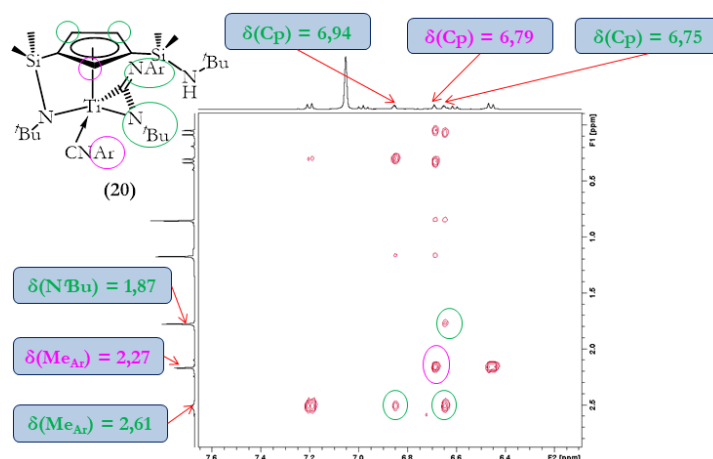


Figura 50: Espectro bidimensional NOESY (C_6D_6) correspondiente al complejo carbodiimido **20**.

- ✓ Por otro lado, para el grupo arilo del ligando isocianuro, se observa una señal que correlaciona el singlete correspondiente a los dos grupos metilo con el triplete del protón unido a C5 del anillo ciclopentadienilo (Figura 50). Además, se observan dos señales que correlacionan el singlete del grupo *terc*-butilo del carbodiimido con los dos singletes de los grupos metilo de los dos grupos arilo, mientras que una correlación entre los singletes de los grupos metilo de los arilos no se observa (Figura 51). Estos datos nos permiten proponer que el isocianuro coordinado al centro metálico además de situarse próximo al carbono C5 del anillo ciclopentadienilo, se encuentra orientado en dirección contraria al grupo arilo del carbodiimido.

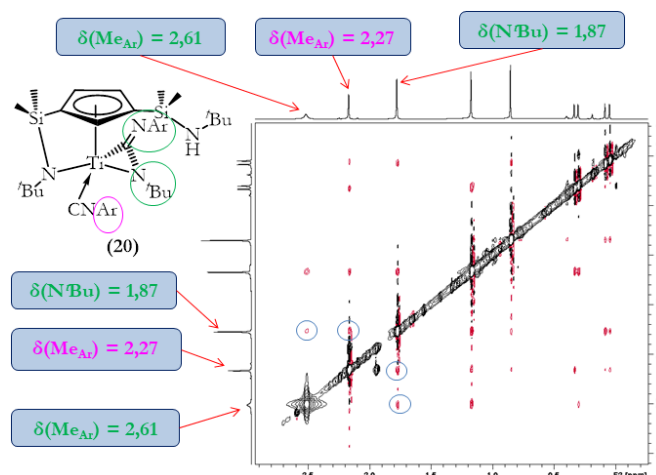


Figura 51: Espectro bidimensional NOESY (C_6D_6) correspondiente al complejo carbodiimido **20**.

c) Complejo de titanio con un indol tetrasustituido **21**:

En el espectro de RMN- 1H , a campo alto, se observa la presencia de cuatro singletes de tres protones cada uno, correspondientes a los cuatro grupos metilo de los grupos arilo e indol. Además, el grupo *terc*-butilo del ciclo se sitúa a desplazamientos químicos menores que el correspondiente grupo *terc*-butilo del ciclo del complejo carbodiimido **20**. Por otro lado, a campo bajo se observan dos sistemas de señales multiplete: doblete de

doblete de intensidad 2:1 correspondientes a los grupos arilo e indol, y cuyos protones han sido relacionados por medio del experimento bidimensional COSY (Figura 52).

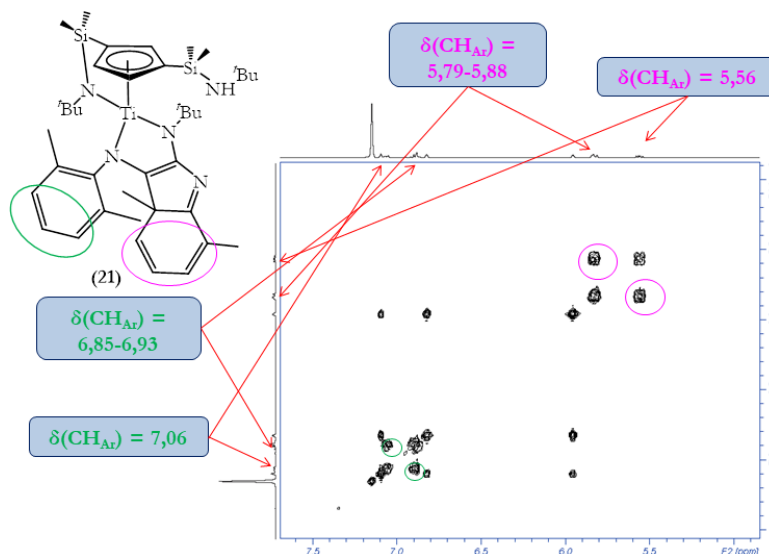


Figura 52: Espectro bidimensional COSY (C_6D_6) correspondiente al complejo **21**.

Del mismo modo que para el complejo carbodiimido **20**, el experimento bidimensional COSY ha permitido también correlacionar los desplazamientos químicos de los grupos metilo con los correspondientes grupos CH del arilo (Figura 53B), así como también los grupos metilo de un grupo arilo (Figura 53A). Para el grupo indol, sólo se observa una correlación entre el singlete del grupo metilo a 2,24 ppm y las señales correspondientes a los grupos metino a 5,56 ($CH(6')$) y 5,83 ppm ($CH(5')$ y $CH(7')$)(Figura 53B).

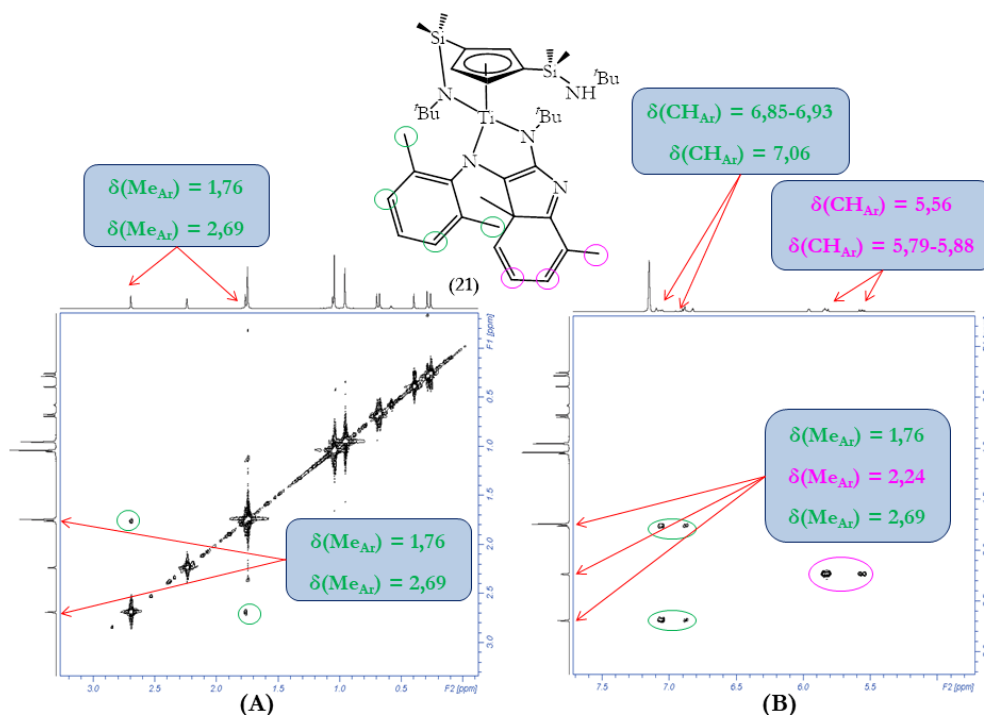


Figura 53: Espectros bidimensionales COSY (C_6D_6) correspondientes al compuesto **21**.

En el experimento bidimensional HMBC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, destaca la relación del singlete del grupo metilo a 1,05 ppm con el átomo de carbono a 31,7 ($\text{CH}_3\text{-C}(4')$) y 59,4 ppm ($\text{C}_{ipso}(4')$). Estos desplazamientos químicos son muy similares a los observados para un grupo *tert*-butilo y el hecho de que el singlete a 1,05 ppm integre para tres protones, nos hace pensar que ese grupo metilo está unido a un carbono de hibridación sp^3 y no de hibridación sp^2 (Figura 54).

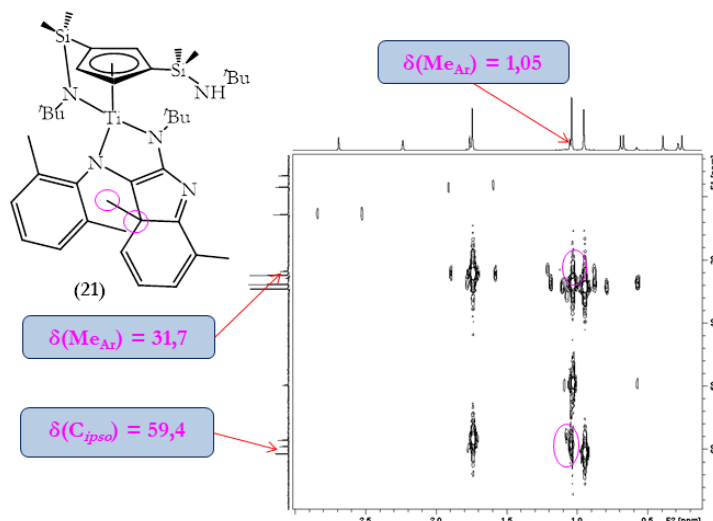


Figura 54: Espectro bidimensional HMBC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (C_6D_6) correspondiente al complejo **21**.

Basándonos en este conjunto de datos espectroscópicos no se ha podido proponer de forma definitiva la estructura de este compuesto y sólo se ha podido determinar tras obtener monocristales del complejo **21** y difractarlos por rayos X (apartado I.II.3.2.). Una vez determinada su estructura, se han podido asignar los desplazamientos químicos de las resonancias observadas en RMN- ^1H y ^{13}C (Tabla 21) por medio de la aplicación de los experimentos bidimensionales NOESY, HMBC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y HSQC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$. En el experimento bidimensional NOESY (Figura 55), se observa la correlación del singlete a 2,69 ppm del grupo metilo ($\text{CH}_3\text{-C}(2'')$) con el singlete del grupo metilo a 1,05 ppm ($\text{CH}_3\text{-C}(4')$) (Figura 55A) y con los dos dobletes de los protones unidos a los carbonos C2 y C3 del anillo ciclopentadienilo (Figura 55B); con lo que los dos grupos metilo (1,05 y 2,69 ppm) se encuentran próximos a los átomos de carbono C2 y C3 del anillo ciclopentadienilo (Figura 56, apartado I.II.3.2.). Además, se observa la correlación del singlete del grupo metilo a 2,24 ppm ($\text{CH}_3\text{-C}(8')$) con el multiplete del grupo metino a 5,83 ppm aproximadamente ($\text{CH}(7')$) (Figura 55B).

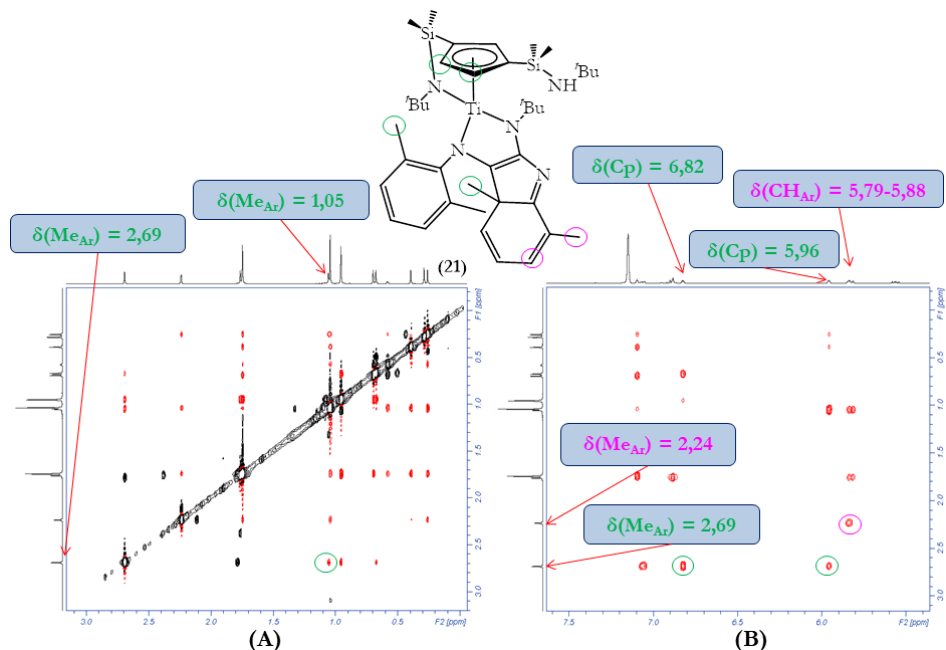


Figura 55: Espectros bidimensionales NOESY (C_6D_6) correspondientes al complejo **21**.

En la tabla 24 se muestran las correlaciones en HMBC- $^{13}C\{^1H\}$ y HSQC- $^{13}C\{^1H\}$ de los protones con los átomos de carbono de los grupos metilo y metino correspondientes a los grupos arilo e indol. Los átomos de carbono *ipso* o cuaternarios han sido determinados por APT.

Tabla 24: Tabla de relaciones de desplazamientos químicos en RMN- 1H y - ^{13}C (C_6D_6) para **21** determinadas por medio de los experimentos bidimensionales HMBC- $^{13}C\{^1H\}$ y HSQC- $^{13}C\{^1H\}$.

4,8-Me₂C₈H₃N: C(ppm): 59,4; 114,7; 121,3 (sin relación); 130,7; 185,1.

| | HSQC- $^{13}C\{^1H\}$ | HMBC- $^{13}C\{^1H\}$ | | |
|-----------------------------------|----------------------------------|--|--|--|
| RMN- 1H | RMN- ^{13}C | RMN- ^{13}C (C) | RMN- ^{13}C (CH ₃) | RMN- ^{13}C (CH) |
| 1,05 (CH ₃ -C(4')) | 31,7 (CH ₃ -C(4')) | 59,4 (CH ₃ -C(4')) 114,7 (ArN-C(3')=) 185,1 (C(9')=N) | - | 138,6 (CH(5')) |
| 2,24 (CH ₃ -C(8')) | 16,5 (CH ₃ -C(8')) | 130,7 (CH ₃ -C(8')) 185,1 (C(9')=N) | - | 128,3 (CH(7')) |
| 5,56 (CH(6')) | 122,3 (CH(6')) | 59,4 (CH ₃ -C(4')) 130,7 (CH ₃ -C(8')) 185,1 (C(9')=N) | 31,7 (CH ₃ -C(4')) | 128,3 (CH(7')) 138,6 (CH(5')) |
| 5,79-5,88 (CH(7') y CH(5')) | 128,3 (CH(7')) 138,6 (CH(5')) | 59,4 (CH ₃ -C(4')) 130,7 (CH ₃ -C(8')) 185,1 (C(9')=N) | 16,5 (CH ₃ -C(8')) 31,7 (CH ₃ -C(4')) | 122,3 (CH(6')) 128,3 (CH(7')) 138,6 (CH(5')) |

η^1 -N(2,6-Me₂C₆H₃): C(ppm): 131,0; 132,7; 148,8.

| | HSQC- $^{13}C\{^1H\}$ | HMBC- $^{13}C\{^1H\}$ | | |
|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| RMN- 1H | RMN- ^{13}C | RMN- ^{13}C (C) | RMN- ^{13}C (CH ₃) | RMN- ^{13}C (CH) |
| 1,76 (CH ₃ -C(6'')) | 18,3 (CH ₃ -C(6'')) | 132,7 (CH ₃ -C(6'')) | - | 129,8 (CH(5'')) |

| | | | | |
|----------------------------------|------------------------------------|--|--------------------------------|-----------------|
| | | 148,8 (C(1'')-N) | | |
| 2,69 (CH ₃ -C(2'')) | 22,7 (CH ₃ -C(2'')) | 131,0 (CH ₃ -C(2'')) 148,8 (C(1'')-N) | - | 129,1 (CH(3'')) |
| 6,85-6,93 (CH(4'') y CH(5'')) | 124,4 (CH(4'')) 129,8 (CH(5'')) | 131,0 (CH ₃ -C(2'')) 132,7 (CH ₃ -C(6'')) 148,8 (C(1'')-N) | 18,3 (CH ₃ -C(6'')) | 129,1 (CH(3'')) |
| 7,06 (CH(3'')) | 129,1 (CH(3'')) | 148,8 (C(1'')-N) | 22,7 (CH ₃ -C(2'')) | 129,8 (CH(5'')) |

I.II.3.1.B. Espectroscopía de RMN-¹⁵N y -²⁹Si:

Por medio del experimento bidimensional HMBC-²⁹Si{¹H}, se han podido determinar los desplazamientos químicos del átomo de ²⁹Si y, por tanto, el tipo de enlace Si-N que presenta cada compuesto, de tal forma que el desplazamiento químico de ²⁹Si de un enlace sililamino aparece en torno a -13 ppm, mientras que el desplazamiento químico de ²⁹Si de un enlace silil-η¹-amido aparece en torno a -24 ppm (Tabla 25). Estos valores son similares a los obtenidos para los complejos anteriormente descritos **4-7**, **9**, **11-16** y **17a**.

Tabla 25: Desplazamientos químicos de ²⁹Si (C₆D₆).

| | 18 | 19 | 20 | 21 |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|
| SiMe ₂ (NH <i>t</i> Bu) | -13,0 | -13,5 | -13,7 | -13,0 |
| SiMe ₂ (η ¹ -N <i>t</i> Bu) | -23,9 | -23,9 | -22,3 | -24,5 |

También se han establecido los desplazamientos químicos del átomo de ¹⁵N mediante el experimento bidimensional HMBC-¹⁵N{¹H}. Además, con ayuda del experimento NOESY y de los valores de los desplazamientos químicos de los átomos de carbono cuaternario para cada grupo *terc*-butilo, se ha podido confirmar para cada grupo *terc*-butilo a qué tipo de nitrógeno se encuentra unido y, por tanto, si se trata de un grupo silil-η¹-*terc*-butilamido, un grupo silil *terc*-butilamino terminal o un grupo *terc*-butilamido perteneciente al ciclo (Tabla 26). El desplazamiento químico del átomo de nitrógeno del grupo sililamino terminal, el cual presenta una hibridación sp³, se sitúa en torno a 57-59 ppm mientras que la señal del nitrógeno del puente sililamido de hibridación sp² se sitúa en torno a 240-300 ppm. Todos los complejos, excepto el complejo **20**, presentan desplazamientos químicos de ¹⁵N similares a los obtenidos en los complejos imido de titanio **4-9** (Tabla 7, apartado I.I.2.6.A.a.).

Tabla 26: Desplazamientos químicos de ¹⁵N (C₆D₆).

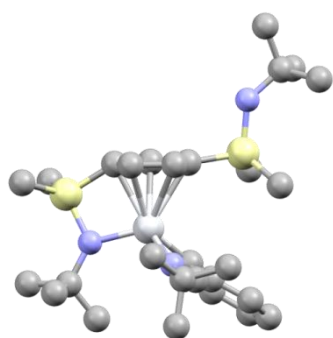
| | 18 | 19 | 20 | 21 |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|
| SiMe ₂ (NH <i>t</i> Bu) | 57 | 57 | 58 | 59 |
| SiMe ₂ (η ¹ -N <i>t</i> Bu) | 252 | 243 | 306 | 249 |
| -N <i>t</i> Bu (ciclo) | 243 | 235 | 234 | 278 |

Llama la atención el desplazamiento químico del átomo de nitrógeno del grupo *ansa* del complejo **20** (Tabla 26), el cual se sitúa a 306 ppm y, por tanto, a campo más bajo que

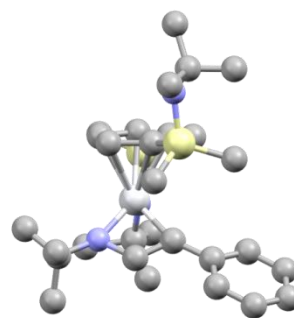
el del resto de complejos y además, concuerda con el desplazamiento químico del C_{cuat} del grupo *terc*-butilo (Tabla 22, apartado I.II.3.1.A.a.). Esto puede deberse a que el grupo carbodiimido unido a titanio hace que el centro metálico sea más ácido que en el resto de complejos y, por tanto, requiera más densidad electrónica por parte del nitrógeno del puente silil- η^1 -amido, lo que se traduce en un desplazamiento en los espectros de RMN- ^{15}N y ^{-13}C a campo más bajo del átomo de nitrógeno y del C_{cuat} del grupo silil *terc*-butilamido, respectivamente. Por otro lado, el desplazamiento químico de ^{15}N del grupo *terc*-butilamido de hibridación sp^2 presenta unos valores similares a los obtenidos en el puente sililamido (Tabla 26).

I.II.3.2. Estudio estructural de difracción de rayos X de los complejos 18, 20 y 21:

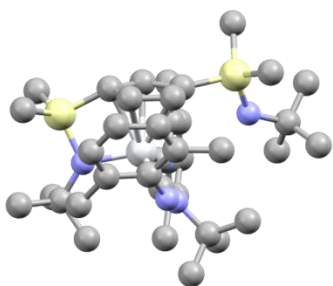
Ha sido posible disponer de monocristales adecuados para la resolución de las estructuras cristalinas de los complejos **18**, **20** y **21** a partir de la obtención de una muestra de cada uno de ellos en disolución de *n*-hexano y posterior enfriamiento a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. En la figura 56 se muestran los diagramas correspondientes.



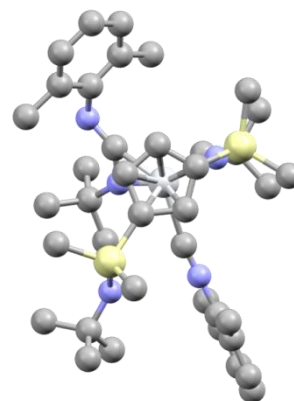
18 (Vista frontal)



18 (Vista lateral)



20 (Vista frontal)



20 (Vista arriba)

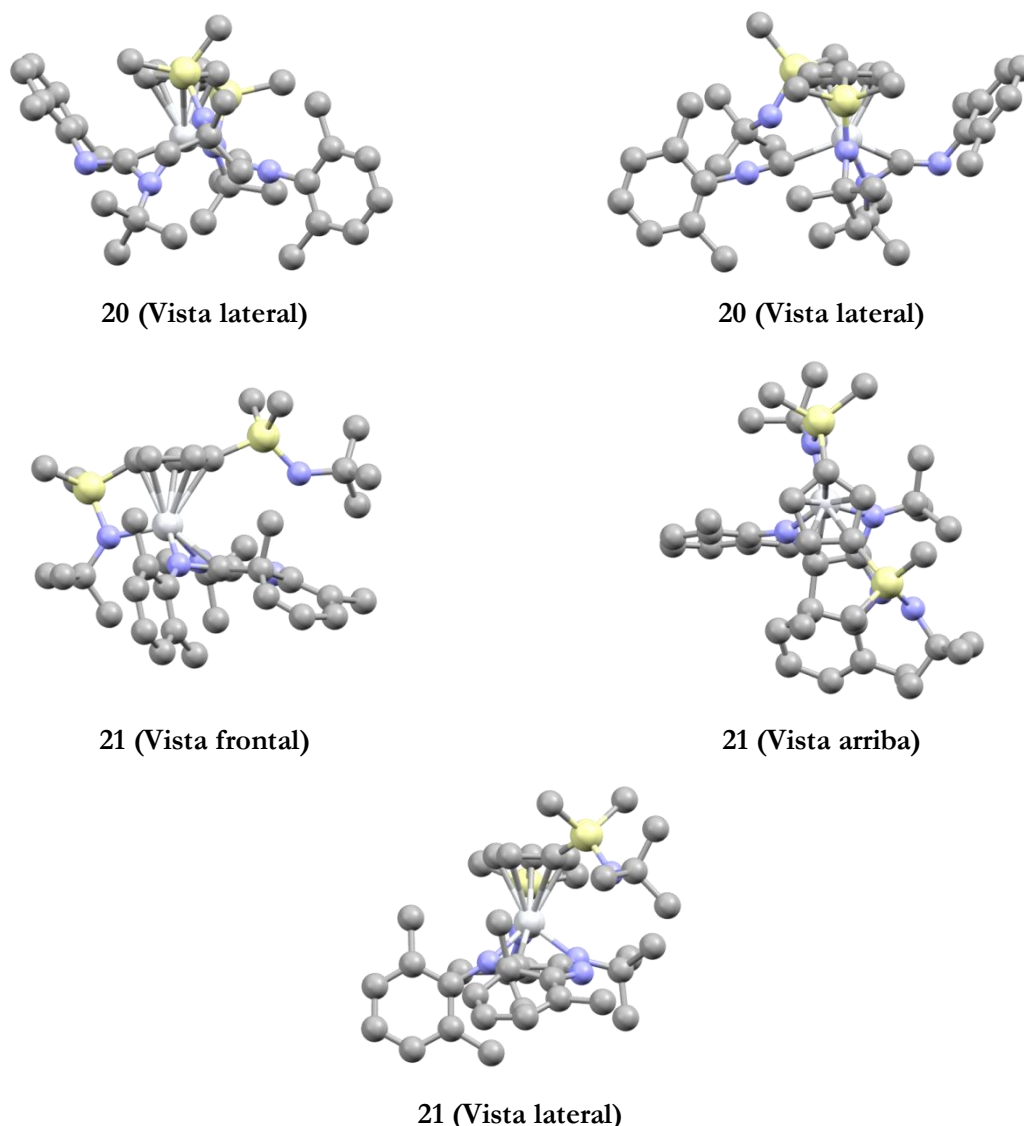


Figura 56: Diagramas de las estructuras de los complejos **18**, **20** y **21**.

Los complejos **18**, **20** y **21** presentan una disposición mononuclear. El entorno pseudotetraédrico del átomo de titanio central, en cada caso, está definido por:

- ✓ Para el complejo **18**, los dos átomos de nitrógeno del puente sililamido y del metalaciclo, el centroide del anillo ciclopentadienilo y el átomo de carbono unido al grupo fenilo del metalaciclo.
- ✓ Para el complejo **20**, el átomo de nitrógeno del puente sililamido, el centroide del anillo ciclopentadienilo, el átomo de carbono del ligando isocianuro coordinado al centro metálico y el punto medio del enlace C-N del metalaciclo.
- ✓ Para el complejo **21**, los dos átomos de nitrógeno del puente sililamido y del metalaciclo, el centroide del anillo ciclopentadienilo y el átomo de nitrógeno del grupo 2,6-dimetilfenilamido del metalaciclo.

Las estructuras cristalinas corroboran que en estado sólido se mantiene la asimetría observada en disolución a través del estudio espectroscópico de RMN, dada la

disustitución desigual del anillo (por grupos $-\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^i\text{Bu})$ y $-\text{SiMe}_2(\text{NH}^i\text{Bu})$) y el entorno estereogénico del centro metálico. Las estructuras y los datos cristalográficos de distancias (Å) y ángulos (°) de enlace se recogen en las tablas 27, 28 y 29.

Tabla 27: Selección de distancias y ángulos de enlace más significativos del complejo **18**. En la figura de la tabla se muestra el diagrama ORTEP.

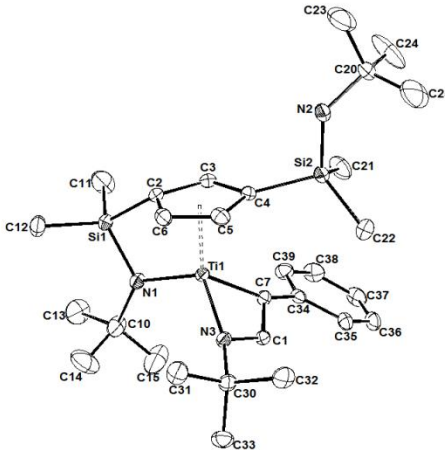
|  | | | |
|--|------------|------------|------------|
| Distancias de enlace (Å) | | | |
| C2-C3 | 1,420(4) | Ti1-C5 | 2,417(3) |
| C3-C4 | 1,418(4) | Ti1-C6 | 2,343(3) |
| C4-C5 | 1,420(4) | Ti1-N1 | 1,972(3) |
| C5-C6 | 1,404(5) | Ti1-N3 | 1,891(3) |
| C6-C2 | 1,417(5) | Ti1-C7 | 2,018(3) |
| Ti1-Cg | 2,053 | Ti1-C1 | 2,218(3) |
| Ti1-C2 | 2,318(3) | C1-C7 | 1,363(4) |
| Ti1-C3 | 2,367(3) | C1-N3 | 1,410(4) |
| Ti1-C4 | 2,453(3) | | |
| Ángulos de enlace (°) | | | |
| Cg-Ti1-N1 | 106,58 | Si2-N2-C20 | 133,1(2) |
| Cg-Ti1-N3 | 124,00 | N1-Ti1-N3 | 113,43(11) |
| Cg-Ti1-C7 | 122,80 | N1-Ti1-C7 | 111,30(12) |
| C2-Si1-N1 | 93,61(13) | Ti1-N3-C1 | 83,04(17) |
| C4-Si2-N2 | 100,77(14) | Ti1-C7-C1 | 79,40(18) |
| Si1-N1-C10 | 126,1(2) | N3-Ti1-C7 | 76,33(11) |
| Si1-N1-Ti1 | 103,87(13) | N3-C1-C7 | 121,2(3) |
| Ti1-N1-C10 | 129,4(2) | | |

Tabla 28: Selección de distancias y ángulos de enlace más significativos del complejo **20**. En la figura de la tabla se muestra el diagrama ORTEP.

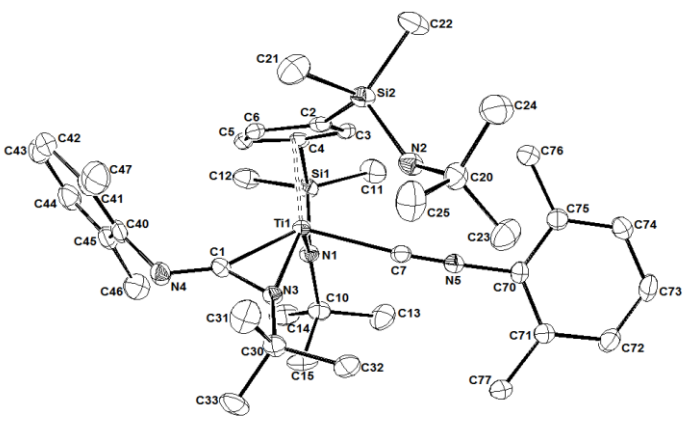
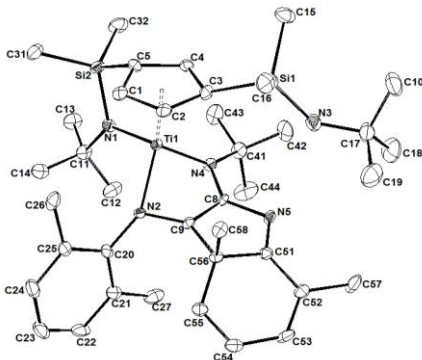
|  | | | |
|--|------------|------------|------------|
| Distancias de enlace (Å) | | | |
| C2-C3 | 1,435(6) | Ti1-C5 | 2,340(4) |
| C3-C4 | 1,425(6) | Ti1-C6 | 2,430(4) |
| C4-C5 | 1,418(6) | Ti1-N1 | 1,956(3) |
| C5-C6 | 1,396(6) | Ti1-N3 | 2,001(3) |
| C6-C2 | 1,397(6) | Ti1-C1 | 2,067(4) |
| Ti1-Cg | 2,048 | Ti1-C7 | 2,240(7) |
| Ti1-C2 | 2,458(4) | C1-N3 | 1,318(5) |
| Ti1-C3 | 2,337(4) | C1-N4 | 1,288(5) |
| Ti1-C4 | 2,309(4) | C7-N5 | 1,148(5) |
| Ángulos de enlace (°) | | | |
| Cg-Ti1-N1 | 107,87 | Ti1-C7-N5 | 170,8(4) |
| Cg-Ti1-N3 | 131,68 | Ti1-C1-N3 | 68,4(2) |
| Cg-Ti1-C1 | 108,84 | Ti1-C1-N4 | 157,9(3) |
| Cg-Ti1-C7 | 109,26 | Ti1-N3-C1 | 73,8(2) |
| C4-Si1-N1 | 93,73(16) | Ti1-N3-C30 | 159,3(3) |
| C2-Si2-N2 | 107,17(18) | C1-Ti1-C7 | 126,90(15) |
| Si1-N1-C10 | 124,8(3) | C1-Ti1-N3 | 37,76(14) |
| Si1-N1-Ti1 | 102,86(16) | C1-N3-C30 | 125,4(3) |
| Ti1-N1-C10 | 132,2(3) | C1-N4-C40 | 118,5(4) |
| Si2-N2-C20 | 132,0(3) | N3-Ti1-C7 | 89,14(14) |
| N1-Ti1-N3 | 116,05(14) | N3-C1-N4 | 133,2(4) |
| N1-Ti1-C1 | 110,05(15) | C7-N5-C70 | 177,6(4) |
| N1-Ti1-C7 | 91,65(15) | | |

Tabla 29: Selección de distancias y ángulos de enlace más significativos del complejo **21**. En la figura de la tabla se muestra el diagrama ORTEP.

|  | | | |
|--|-----------|------------|-----------|
| Distancias de enlace (Å) | | | |
| C1-C2 | 1,422(13) | N2-C20 | 1,406(10) |
| C2-C3 | 1,410(12) | N4-C8 | 1,372(10) |
| C3-C4 | 1,427(12) | N4-C41 | 1,455(10) |
| C4-C5 | 1,424(12) | N5-C8 | 1,411(10) |
| C5-C1 | 1,430(13) | N5-C51 | 1,307(11) |
| Ti1-Cg | 2,125 | C8-C9 | 1,396(11) |
| Ti1-C1 | 2,386(8) | C9-C56 | 1,540(11) |
| Ti1-C2 | 2,513(8) | C51-C52 | 1,430(12) |
| Ti1-C3 | 2,562(9) | C52-C53 | 1,349(13) |
| Ti1-C4 | 2,411(9) | C53-C54 | 1,435(14) |
| Ti1-C5 | 2,342(9) | C54-C55 | 1,322(13) |
| Ti1-N1 | 1,966(7) | C55-C56 | 1,490(11) |
| Ti1-N2 | 2,001(7) | C56-C51 | 1,510(11) |
| Ti1-N4 | 1,981(7) | C56-C58 | 1,571(11) |
| N2-C9 | 1,376(10) | | |
| Ángulos de enlace (°) | | | |
| Cg-Ti1-N1 | 105,72 | N5-C8-C9 | 112,5(7) |
| Cg-Ti1-N2 | 127,45 | N5-C51-C56 | 114,1(7) |
| Cg-Ti1-N4 | 121,80 | C8-C9-C56 | 105,8(6) |
| C3-Si1-N3 | 113,1(4) | C8-N4-C41 | 121,7(7) |
| C5-Si2-N1 | 93,7(4) | C8-N5-C51 | 106,4(7) |
| Si1-N3-C17 | 131,0(8) | C9-C56-C51 | 98,8(6) |
| Si2-N1-C11 | 123,7(6) | C9-C56-C55 | 122,5(7) |
| Si2-N1-Ti1 | 103,8(3) | C9-C56-C58 | 107,2(6) |
| Ti1-N1-C11 | 132,2(6) | C9-N2-C20 | 118,4(7) |

| | | | |
|------------|----------|-------------|----------|
| N1-Ti1-N2 | 103,4(3) | C51-C52-C53 | 117,0(9) |
| N1-Ti1-N4 | 105,2(3) | C51-C52-C57 | 120,3(8) |
| Ti1-N2-C9 | 89,3(5) | C51-C56-C55 | 114,0(7) |
| Ti1-N2-C20 | 152,3(6) | C51-C56-C58 | 107,0(7) |
| Ti1-N4-C8 | 92,5(5) | C52-C51-C56 | 119,6(8) |
| Ti1-N4-C41 | 143,9(6) | C52-C53-C54 | 123,0(8) |
| N2-C9-C8 | 123,3(7) | C53-C52-C57 | 122,4(9) |
| N2-C9-C56 | 130,7(7) | C53-C54-C55 | 122,8(9) |
| N2-Ti1-N4 | 90,5(3) | C54-C55-C56 | 118,7(9) |
| N4-C8-C9 | 119,4(7) | C55-C56-C58 | 106,2(7) |
| N4-C8-N5 | 128,0(7) | | |

Las distancias de enlace Ti1-Cg 2,053 Å (**18**), 2,048 Å (**20**) son similares a las observadas en este tipo de derivados,^[77, 153] mientras que la longitud del enlace para el compuesto **21** es ligeramente superior (2,125 Å). Por otro lado, las distancias de enlace Ti1-N1 1,972 Å (**18**), 1,956 Å (**20**) y 1,966 Å (**21**) se encuentran dentro del intervalo de distancias observado en la bibliografía para este tipo de interacciones.^[77, 153-155] El entorno de los átomos de nitrógeno del puente sililamido es trigonal plano, siendo la suma de los ángulos de enlace de su entorno cercana a 360° (359,47°(**18**), 359,86°(**20**) y 359,70°(**21**)). Por tanto, resulta evidente que dichos átomos adopten una hibridación sp² y que su coordinación al titanio tiene una marcada contribución de enlace pπ-dπ. Los valores de las distancias de enlace Ti1-N1 permiten justificar los desplazamientos químicos del átomo de nitrógeno del grupo *ansa* en RMN-¹⁵N. La distancia de enlace Ti1-N1 es mayor cuando dicho enlace se encuentra menos comprometido (hay menor contribución π) y, por tanto, se observa un desplazamiento a campo más alto en el espectro de RMN-¹⁵N (Tabla 30).

Tabla 30: Comparación de la distancia de enlace Ti-N(grupo *ansa*)(Å) y del desplazamiento químico en RMN-¹⁵N (ppm).

| | 18 | 20 | 21 |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Ti1-N1 (Å) | 1,972(3) | 1,956(3) | 1,966(7) |
| RMN- ¹⁵ N (ppm) | 252 | 306 | 249 |

Las distancias de enlace desde el centro de titanio a cada uno de los carbonos del anillo sustituido, presentan un mínimo en la distancia correspondiente al Ti-C_{ipso} (Ti-C2), provocada por el puente silil-η¹-amido, y un máximo en la distancia Ti-C_{sililo} (Ti-C4), debida al sustituyente sililamino, provocando una ligera distorsión en la η⁵-coordinación del ligando 1,3-disililciclopentadienilo. Este comportamiento queda también avalado por la distorsión piramidal del átomo de carbono unido al grupo silil-η¹-*terc*-butilamido, como muestra la suma de sus ángulos (C2(**18**) = 348,9°, C4(**20**) = 348,2° y C5(**21**) = 350,2°) y

una ligera piramidalización alrededor del átomo de carbono unido al sustituyente sililamino terminal ($C4(\mathbf{18}) = 359,3^\circ$, $C2(\mathbf{20}) = 359,3^\circ$ y $C3(\mathbf{21}) = 354,1^\circ$).^[77, 153-155] Los átomos de Si1 y Si2 se encuentran fuera del plano del anillo ciclopentadienilo.

El sustituyente sililamino del complejo **18**, y del mismo modo que ocurre con los derivados monociclopentadienilo de titanio $[Ti\{\eta^5-C_5H_3-1,3-[SiMe_2X]_2\}Cl_3]$ ($X = NH^tBu$, Cl (**10**)) descritos en nuestro grupo de investigación,^[49, 156] adopta una orientación opuesta a la del resto del fragmento metálico respecto del plano del anillo ciclopentadienilo, y que difiere con la observada para dicho grupo sililamino en los complejos **20** y **21**. Esta conformación que evita una posible repulsión estérica entre el grupo *tert*-butilamino, del sustituyente sililo, respecto del entorno restante del centro de titanio, impide la participación del fragmento amino (N2) del sustituyente sililamino como ligando dador σ con el centro de titanio y además, la formación del enlace de hidrógeno entre el fragmento amino y el átomo de nitrógeno (N3) presente en la esfera de coordinación del centro metálico. Por otro lado, los sustituyentes sililamino de los complejos **20** y **21** se orientan de manera diferente y, por tanto, más cercanos al metalaciclo, indicando la presencia de una interacción del fragmento amino (N2(**20**) y N3(**21**)), del sustituyente sililamino terminal con un centro ácido. Esa orientación del sustituyente sililamino terminal se debe a la formación de enlaces de hidrógeno débiles entre el fragmento amino y el átomo de carbono de carácter sp procedente del isocianuro coordinado ($C7(\mathbf{20})$) o el átomo de nitrógeno del indol unido al titanio (N5(**21**)).^[157] Para estos complejos, la interacción del grupo NH con el centro metálico, generando un puente *ansa*, no tiene lugar debido a la presencia de los grupos voluminosos presentes en ambas moléculas, que no dejan acercarse al grupo sililamino al centro metálico para formar el complejo de geometría forzada.

Los ángulos de enlace Cg-Ti1-N1 son de $106,58^\circ$ (**18**), $107,87^\circ$ (**20**) y $105,72^\circ$ (**21**), encontrándose dentro del valor esperado para complejos de geometría forzada de Ti(IV).^[77, 155] Estos valores son considerablemente menores que el correspondiente a los complejos ciclopentadienil amido no puenteados, como $[Cp^*Ti[N(^iPr)_2]Cl_2]$ ^[158] cuyo ángulo es de $116,2^\circ$, inferior al ángulo observado en los complejos diamido $[Ti\{N(SiMe_3)_2\}_2(CH_2Ph)_2]$ ($\Theta = 120,6^\circ$),^[159] así como el ángulo Cg-Ti-Cg en $[\{\mu-SiMe_2(\eta^5-C_5H_4)_2\}TiCl_2]$ ($\Theta = 128,7^\circ$).^[78]

El análisis estructural en estado sólido del complejo **18** confirma la hipótesis de que se ha formado un derivado metalacíclico en un proceso de hidroaminación anti-Markovnikov de un alquino terminal. Esta observación concuerda con la conclusión establecida por medio de la aplicación de los experimentos bidimensionales de RMN. El anillo del metalaciclo es plano y el grupo fenilo en C7 se encuentra ligeramente girado hacia fuera del plano del metalaciclo. Características estructurales similares se han observado también en los compuestos $[Cp^*_2Ti\{N(Ph)CH=CH\}]$ **A**,^[127] $[Ti\{\kappa^2-N(2,6-^iPr_2C_6H_3)CH=C(Tol)\}(\kappa^3-N_2N^{Py})]$ **B**,^[129] $[\eta^5-\sigma-Me_2C(C_5H_4)-(C_2B_{10}H_{10})]Ti(\eta^3-$

$\text{N}(\text{tBu})\text{CH}=\text{C}(\text{Ph})$ **C**,^[74] $[\text{Ti}\{\kappa^2\text{-N}(\text{tBu})\text{CH}=\text{CR}\}\{\kappa^3\text{-N}_2\text{XylN}^{\text{Py}}\}]$, $\text{R} = \text{Ph}$ **D** y $p\text{-Tol}$ **E**.^[136] De acuerdo con los datos recogidos en la tabla 31, se observa que las distancias y los ángulos de enlace del anillo metalacíclico en **18** son bastantes diferentes a los observados en **A**, **B**, **D** y **E** pero similares a los reflejados en **C**. Las distancias de enlace Ti-N(ciclo) y Ti-CR en **18** y **C** son mucho más cortas que los correspondientes valores en **A**, **B**, **D** y **E**. Las distancias de enlace Ti-CR en **18** y **C** son 0,200 Å y 0,213 Å más largas que las distancias Ti-CH, pero son significativamente más cortas que los correspondientes valores en **A**, **B**, **D** y **E**. En consecuencia, los ángulos CR-CH-N del metalaciclo en **18** y **C** son significativamente mayores que los encontrados para los derivados **A**, **B**, **D** y **E**. Todos estos datos sugieren que la fracción $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}=\text{CH}-\text{N}^{\text{tBu}}$ en **18**, al igual que en **C**, se describe mejor como ligando η^3 que como ligando $\eta^2 \pi$.^[74] Estas interacciones enlazantes pueden deberse a la elevada deficiencia electrónica del centro de titanio.

Tabla 31: Selección de distancias y ángulos de enlace más significativos de los metalaciclos procedentes del complejo **18** y de algunos derivados de titanio descritos en la bibliografía.

| | 18 | A ^[127] | B ^[129] | C ^[74] | D ^[136] | E ^[136] |
|----------------------------------|------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Ti-N(ciclo) | 1,891(3) Å | 2,059(2) Å | 2,087(3) Å | 1,887(4) Å | 1,943(2) Å | 1,929(2) Å |
| Ti-CR (R = H, Ph, <i>p</i> -Tol) | 2,018(3) Å | 2,060(2) Å | 2,031(4) Å | 1,969(5) Å | 2,091(2) Å | 2,097(2) Å |
| Ti-CH | 2,218(3) Å | 2,428(2) Å | 2,428(3) Å | 2,182(5) Å | 2,348 Å | 2,376 Å |
| CR-CH-N(ciclo) | 121,2(3)° | 115,8(2)° | 115,8(3)° | 121,1(4)° | 116,7(2)° | 115,6(2)° |

El análisis estructural en estado sólido del complejo **20** confirma la estructura carbodiimido.^[57, 114] El metalaciclo se encuentra próximo a los carbonos C5 y C6 del anillo ciclopentadienilo, mientras que el isocianuro coordinado al titanio se encuentra próximo al carbono C3 del anillo. Esta disposición en estado sólido concuerda con la disposición deducida en disolución, tal y como lo se ha deducido a partir del experimento bidimensional NOESY. Las distancias y los ángulos de enlace en torno a los átomos de carbono y nitrógeno del isocianuro perteneciente al metalaciclo y del isocianuro coordinado, reflejados en la tabla 28, muestran por un lado, la hibridación sp^2 que presentan dichos átomos del metalaciclo presentando los átomos de carbono C1 y de nitrógeno N4 un entorno trigonal plano (la suma de los ángulos Ti1-C1-N4, Ti1-C1-N3 y N3-C1-N4 es 359,5°) y un entorno angular (C1-N4-C40 = 118,5(4)°), respectivamente. La distancia de enlace C1-N4 (1,288(5) Å) es 0,190 Å más corta que la longitud del enlace simple N3-C30 (1,478(5) Å), con lo que el enlace C1-N4 presenta un carácter de enlace doble. Los átomos C7 y N5 presentan una hibridación sp con un entorno lineal (Ti1-C7-N5 = 170,8(4)° y C7-N5-C70 = 177,6(4)°) y el hecho de que la distancia de enlace Ti1-C7 (2,240(7) Å) sea 0,173 Å más larga que la unión Ti1-C1 (2,067(4) Å), indica que el isocianuro se encuentra coordinado al centro de titanio.

El análisis de estos datos estructurales en estado sólido concuerda completamente con las predicciones estructurales que a través del estudio espectroscópico se ha realizado para los complejos **18** y **20** en disolución (apartado I.II.3.1.A.). Esta coincidencia nos permite proponer que la estructura para dichos complejos en disolución coincide con la estructura en estado sólido. Por el contrario, como ya se ha comentado anteriormente, el estudio espectroscópico del complejo **21** resultaba bastante complejo y no nos había permitido proponer, de forma definitiva una estructura para este compuesto en disolución. Sin embargo, se ha podido obtener monocristales apropiados de **21** y estudiar su estructura en estado sólido por difracción de rayos X. En el complejo **21**, el centro de titanio se encuentra unido al metalacido a través de los dos átomos de nitrógeno N2 y N4 enlazados al grupo 2,6-dimetilfenilo y *tert*-butilo, respectivamente. Se podría pensar que también pudiera estar de algún modo enlazado a los átomos de carbono C8 y C9. Sin embargo, las distancias de enlace Ti1-C8 y Ti1-C9 las cuales son 2,459(7) Å y 2,414(8) Å, respectivamente, y por tanto, superiores a la del enlace Ti1-C1 (2,218(3) Å) del complejo **18**, descartan la posibilidad de una interacción entre el titanio y los átomos de carbono. La suma de los ángulos de enlace del entorno de N2 (-NAr) es 360° con lo que este átomo de nitrógeno adopta una hibridación sp^2 y su entorno es trigonal plano. El sustituyente 2,6-dimetilfenilo se encuentra girado hacia fuera del plano constituido por los átomos Ti1, C9 y N2. Los átomos de carbono C8, C9, C51-C56 y el átomo de nitrógeno N5 constituyen el esqueleto indol. Dicho esqueleto no es completamente plano a causa de la presencia del átomo de carbono C56 de hibridación sp^3 con un entorno tetraédrico definido por los átomos de carbono C9, C51, C55 y C58, siendo los valores de las distancias de enlace en torno a 1,500 Å. Por el contrario, el átomo de carbono C52 enlazado al otro grupo metilo presenta una hibridación sp^2 y un entorno trigonal plano, siendo la suma de los ángulos de enlace de su entorno cercana a 360° (359,7°). El átomo de nitrógeno N5 presenta una hibridación sp^2 y un entorno angular bastante distorsionado ($C8-N5-C51 = 106,4(7)^\circ$), encontrándose que el enlace C8-N5 es un enlace sencillo con una distancia de enlace de 1,411(10) Å, mientras que la unión N5-C51 tiene un carácter de enlace doble cuya longitud de enlace es de 1,307(11) Å y por tanto, más corta que el enlace C8-N5. Los enlaces dobles C8-C9, C52-C53 y C54-C56 tienen unos valores de distancia de enlace próximos a 1,300 Å, mientras los enlaces simples C51-C52 y C53-C54 presentan una mayor longitud de enlace, en torno a 1,400 Å, y en consecuencia, cada uno de los átomos de carbono anteriormente mencionados presenta una hibridación sp^2 .

En todos los complejos **18**, **20** y **21** se ha encontrado que el átomo de nitrógeno unido al grupo *tert*-butilo presenta una hibridación sp^2 , siendo la suma de los ángulos de enlace del entorno de cada uno próxima a 360° ($N3(\mathbf{18}) = 359,82^\circ$, $N3(\mathbf{20}) = 358,50^\circ$ y $N4(\mathbf{21}) = 358,01^\circ$) y, por tanto, dispone de un entorno trigonal plano, ligeramente distorsionado en los dos últimos casos.

I.III. Bibliografía

1. Müller, T. E.; Beller, M., *Chem. Rev.* **1998**, 98, 675.
2. Brunet, J. J.; Neibecker, D., en: *Catalytic Heterofunctionalization: From Hydroamination to Hydrozirconization* (Eds.: Togni, A.; Grützmacher, H.), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, 91.
3. Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M., *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3079.
4. Hultsch, K. C., *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 367.
5. Müller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M., *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3795.
6. Hartwig, J. F.; Collman, J. P., *Organotransition metal chemistry: from bonding to catalysis*, University Science Books Sausalito, CA, California, **2010**.
7. Reznichenko, A. L.; Hultsch, K. C., en: *Hydrofunctionalization* (Eds.: Ananikov, V. P.; Tanaka, M.), Springer, Heidelberg, **2013**, Vol. 43, 51.
8. Hannedouche, J.; Schulz, E., *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 4972.
9. Reznichenko, A. L.; Nawara-Hultsch, A. J.; Hultsch, K. C., en: *Stereoselective Formation of Amines* (Eds.: Li, W.; Zhang, X.), Springer, Heidelberg, **2014**, Vol. 343, 191.
10. Humphries, M. J.; Tellmann, K. P.; Gibson, V. C.; White, A. J. P.; Williams, D. J., *Organometallics* **2005**, 24, 2039.
11. Braunschweig, H.; Breitling, F. M., *Coord. Chem. Rev.* **2006**, 250, 2691.
12. Cano, J.; Kunz, K., *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 4411.
13. Schnutenhaus, H.; Brintzinger, H. H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, 18, 777.
14. Smith, J. A.; von Seyerl, J.; Huttner, G.; Brintzinger, H. H., *J. Organomet. Chem.* **1979**, 173, 175.
15. Smith, J. A.; Brintzinger, H. H., *J. Organomet. Chem.* **1981**, 218, 159.
16. Wild, F. R. W. P.; Zsolnai, L.; Huttner, G.; Brintzinger, H. H., *J. Organomet. Chem.* **1982**, 232, 233.
17. Wild, F. R. W. P.; Wasiucionek, M.; Huttner, G.; Brintzinger, H. H., *J. Organomet. Chem.* **1985**, 288, 63.
18. Wochner, F.; Zsolnai, L.; Huttner, G.; Brintzinger, H. H., *J. Organomet. Chem.* **1985**, 288, 69.
19. Burger, P.; Hortmann, K.; Diebold, J.; Brintzinger, H. H., *J. Organomet. Chem.* **1991**, 417, 9.
20. Piers, W. E.; Shapiro, P. J.; Bunel, E. E.; Bercaw, J. E., *Synlett* **1990**, 1990, 74.
21. Shapiro, P. J.; Bunel, E.; Schaefer, W. P.; Bercaw, J. E., *Organometallics* **1990**, 9, 867.
22. Shapiro, P. J.; Schaefer, W. P.; Labinger, J. A.; Bercaw, J. E.; Cotter, W. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4623.

23. Okuda, J., *Chem. Ber.* **1990**, 123, 1649.
24. Brintzinger, H. H.; Fischer, D.; Mülhaupt, R.; Rieger, B.; Waymouth, R. M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 1143.
25. Sinnema, P. J.; van der Veen, L.; Spek, A. L.; Veldman, N.; Teuben, J. H., *Organometallics* **1997**, 16, 4245.
26. Leclerc, M. K.; Waymouth, R. M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 922.
27. Millward, D. B.; Cole, A. P.; Waymouth, R. M., *Organometallics* **2000**, 19, 1870.
28. Baird, M. C., *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1471.
29. Chen, Y. X.; Marks, T. J., *Organometallics* **1997**, 16, 3649.
30. McKnight, A. L.; Waymouth, R. M., *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2587.
31. Kempe, R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 468.
32. Collins, R. A.; Russell, A. F.; Mountford, P., *Appl. Petrochem. Res.* **2015**, 5, 153.
33. Altenhoff, G.; Bredeau, S.; Erker, G.; Kehr, G.; Kataeva, O.; Fröhlich, R., *Organometallics* **2002**, 21, 4084.
34. Amor, F.; Okuda, J., *J. Organomet. Chem.* **1996**, 520, 245.
35. Sudupe, M.; Cano, J.; Royo, P.; Mosquera, M. E. G.; Frutos, L. M.; Castaño, O., *Organometallics* **2010**, 29, 263.
36. Park, J. T.; Yoon, S. C.; Bae, B. J.; Seo, W. S.; Suh, I. H.; Han, T. K.; Park, J. R., *Organometallics* **2000**, 19, 1269.
37. Gomes, P. T.; Green, M. L. H.; Martins, A. M.; Mountford, P., *J. Organomet. Chem.* **1997**, 541, 121.
38. Gomes, P. T.; Green, M. L. H.; Martins, A. M., *J. Organomet. Chem.* **1998**, 551, 133.
39. Cano, J.; Sudupe, M.; Royo, P., *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 4448.
40. Chandra, G.; Lappert, M. F., *J. Chem. Soc. Inorg. Phys. Theor.* **1968**, 1940.
41. Sinnema, P. J.; Liekelema, K.; Staal, O. K. B.; Hessen, B.; Teuben, J. H., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1998**, 128, 143.
42. Doufou, P.; Abboud, K. A.; Boncella, J. M., *J. Organomet. Chem.* **2000**, 603, 213.
43. Amor, J. I.; Cuenca, T.; Galakhov, M.; Royo, P., *J. Organomet. Chem.* **1995**, 497, 127.
44. Ciruelos, S.; Cuenca, T.; Gómez-Sal, P.; Manzanero, A.; Royo, P., *Organometallics* **1995**, 14, 177.
45. Ciruelos, S.; Cuenca, T.; Gómez, R.; Gómez-Sal, P.; Manzanero, A.; Royo, P., *Organometallics* **1996**, 15, 5577.
46. Atherton, M. J.; Fawcett, J.; Holloway, J. H.; Hope, E. G.; Karaçar, A.; Russell, D. R.; Saunders, G. C., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 191.
47. Seo, W. S.; Cho, Y. J.; Yoon, S. C.; Park, J. T.; Park, Y., *J. Organomet. Chem.* **2001**, 640, 79.

48. Cano, J.; Royo, P.; Lanfranchi, M.; Pellinghelli, M. A.; Tiripicchio, A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2495.
49. Sudupe, M.; Cano, J.; Royo, P.; Herdtweck, E., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3074.
50. Cano, J.; Royo, P.; Jacobsen, H.; Blacque, O.; Berke, H.; Herdtweck, E., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 2463.
51. Cano, J.; Sudupe, M.; Royo, P.; Mosquera, M. E. G., *Organometallics* **2005**, 24, 2424.
52. Rozell Jr, J. M.; Jones, P. R., *Organometallics* **1985**, 4, 2206.
53. Hiermeier, J.; Köhler, F. H.; Müller, G., *Organometallics* **1991**, 10, 1787.
54. Jutzi, P., *Chem. Rev.* **1986**, 86, 983.
55. Ustynyuk, Y. A.; Kisin, A. V.; Pribytkova, L. M.; Zenkin, A. A.; Antonova, N. D., *J. Organomet. Chem.* **1972**, 42, 47.
56. Walsh, P. J.; Hollander, F. J.; Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8729.
57. Walsh, P. J.; Hollander, F. J.; Bergman, R. G., *Organometallics* **1993**, 12, 3705.
58. Duncan, A. P.; Bergman, R. G., *Chem. Rev.* **2002**, 2, 431.
59. Cummins, C. C.; Schaller, C. P.; Van Duyne, G. D.; Wolczanski, P. T.; Chan, A. W. E.; Hoffmann, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2985.
60. Bennett, J. L.; Wolczanski, P. T., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2179.
61. Hughes, A. K.; Marsh, S. M. B.; Howard, J. A. K.; Ford, P. S., *J. Organomet. Chem.* **1997**, 528, 195.
62. Zarubin, D. N.; Ustynyuk, N. A., *Usp. Khim.* **2006**, 75, 753.
63. Lorber, C.; Vendier, L., *Dalton Trans.* **2013**, 12203.
64. Pedrosa, S.; Vidal, F.; Lee, L. M.; Vargas-Baca, I.; Gómez-Sal, P.; Mosquera, M. E. G., *Dalton Trans.* **2015**, 11119.
65. Walsh, P. J.; Baranger, A. M.; Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1708.
66. Hoyt, H. M.; Michael, F. E.; Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1018.
67. Lee, S. Y.; Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5877.
68. Cummins, C. C.; Baxter, S. M.; Wolczanski, P. T., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8731.
69. Vázquez, A. B.; Royo, P., *J. Organomet. Chem.* **2003**, 671, 172.
70. Vázquez, A. B.; Royo, P.; Herdtweck, E., *J. Organomet. Chem.* **2003**, 683, 155.
71. Fout, A. R.; Kilgore, U. J.; Mindiola, D. J., *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 9428.
72. Postigo, L.; Sánchez-Nieves, J.; Royo, P., *Inorganica Chimica Acta* **2007**, 360, 1305.
73. Blake, A. J.; Collier, P. E.; Dunn, S. C.; Li, W. S.; Mountford, P.; Shishkin, O. V., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 1549.
74. Wang, H.; Chan, H. S.; Xie, Z., *Organometallics* **2005**, 24, 3772.

75. Weitershaus, K.; Ward, B. D.; Kubiak, R.; Müller, C.; Wadepohl, H.; Doye, S.; Gade, L. H., *Dalton Trans.* **2009**, 4586.
76. Payne, P. R.; Thomson, R. K.; Medeiros, D. M.; Wan, G.; Schafer, L. L., *Dalton Trans.* **2013**, 15670.
77. Carpenetti, D. W.; Kloppenburg, L.; Kupec, J. T.; Petersen, J. L., *Organometallics* **1996**, 15, 1572.
78. Bajgur, C. S.; Tikkanen, W. R.; Petersen, J. L., *Inorg. Chem.* **1985**, 24, 2539.
79. Cano, A.; Cuenca, T.; Gómez-Sal, P.; Royo, B.; Royo, P., *Organometallics* **1994**, 13, 1688.
80. Vujkovic, N.; Ward, B. D.; Maisse-François, A.; Wadepohl, H.; Mountford, P.; Gade, L. H., *Organometallics* **2007**, 26, 5522.
81. Londaitsbehere, A., *Tesis Doctoral* **2016**, Universidad de Alcalá.
82. Wigley, D. E., en: *Progress in Inorganic Chemistry* (Ed.: Karlin, K. D.), Interscience, New York, **1994**, Vol. 42, 239.
83. Nugent, W. A.; Mayer, J. M., *Metal-ligand multiple bonds: the chemistry of transition metal complexes containing oxo, nitrido, imido, alkylidene, or alkylidyne ligands*, Wiley-Interscience, New York, **1998**.
84. Cundari, T. R., *Chem. Rev.* **2000**, 100, 807.
85. Bolton, P. D.; Mountford, P., *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 355.
86. Hazari, N.; Mountford, P., *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 839.
87. Schrock, R. R., *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 158.
88. Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4592.
89. Bolton, P. D.; Adams, N.; Clot, E.; Cowley, A. R.; Wilson, P. J.; Schröder, M.; Mountford, P., *Organometallics* **2006**, 25, 5549.
90. Bigmore, H. R.; Zuideveld, M. A.; Kowalczyk, R. M.; Cowley, A. R.; Kranenburg, M.; McInnes, E. J. L.; Mountford, P., *Inorg. Chem.* **2006**, 45, 6411.
91. Adams, N.; Arts, H. J.; Bolton, P. D.; Cowell, D.; Dubberley, S. R.; Friederichs, N.; Grant, C. M.; Kranenburg, M.; Sealey, A. J.; Wang, B.; Wilson, P. J.; Zuideveld, M. A.; Blake, A. J.; Schröder, M.; Mountford, P., *Organometallics* **2006**, 25, 3888.
92. Pennington, D. A.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B.; Bochmann, M.; Lancaster, S. J., *Polyhedron* **2005**, 24, 151.
93. Nielson, A. J.; Glenny, M. W.; Rickard, C. E. F., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 232.
94. Lorber, C.; Donnadiou, B.; Choukroun, R., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 4497.
95. Nomura, K.; Zhang, W., *Chem. Sci.* **2010**, 1, 161.
96. Arbaoui, A.; Redshaw, C.; Homden, D. M.; Wright, J. A.; Elsegood, M. R. J., *Dalton Trans.* **2009**, 8911.

97. Nguyen, V. H.; Vendier, L.; Etienne, M.; Despagnet-Ayoub, E.; Breuil, P. A. R.; Magna, L.; Proriot, D.; Olivier-Bourbigou, H.; Lorber, C., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 97.
98. Williams, D. N.; Mitchell, J. P.; Poole, A. D.; Siemeling, U.; Clegg, W.; Hockless, D. C. R.; O'Neil, P. A.; Gibson, V. C., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1992**, 739.
99. Meyer, K. E.; Walsh, P. J.; Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 974.
100. Cantrell, G. K.; Meyer, T. Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8035.
101. Bennett, J. L.; Wolczanski, P. T., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10696.
102. Hanna, T. E.; Keresztes, I.; Lobkovsky, E.; Bernskoetter, W. H.; Chirik, P. J., *Organometallics* **2004**, 23, 3448.
103. Michael, F. E.; Duncan, A. P.; Sweeney, Z. K.; Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1752.
104. Bolton, P. D.; Feliz, M.; Cowley, A. R.; Clot, E.; Mountford, P., *Organometallics* **2008**, 27, 6096.
105. Guiducci, A. E.; Boyd, C. L.; Clot, E.; Mountford, P., *Dalton Trans.* **2009**, 5960.
106. Pohlki, F.; Doye, S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2305.
107. Ong, T. G.; Yap, G. P. A.; Richeson, D. S., *Organometallics* **2002**, 21, 2839.
108. Pohlki, F.; Doye, S., *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 104.
109. Lorber, C.; Choukroun, R.; Vendier, L., *Organometallics* **2004**, 23, 1845.
110. Basuli, F.; Aneetha, H.; Huffman, J. C.; Mindiola, D. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17992.
111. Thomson, R. K.; Bexrud, J. A.; Schafer, L. L., *Organometallics* **2006**, 25, 4069.
112. Zhang, Z.; Leitch, D. C.; Lu, M.; Patrick, B. O.; Schafer, L. L., *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 2012.
113. Lee, A. V.; Schafer, L. L., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 2245.
114. Glueck, D. S.; Wu, J.; Hollander, F. J.; Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2041.
115. Hanna, T. A., *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 429.
116. Weller, K. J.; Fox, P. A.; Gray, S. D.; Wigley, D. E., *Polyhedron* **1997**, 16, 3139.
117. Winter, C. H.; Sheridan, P. H.; Lewkebandara, T. S.; Heeg, M. J.; Proscia, J. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1095.
118. Carmalt, C. J.; Newport, A. C.; Parkin, I. P.; White, A. J. P.; Williams, D. J., *Dalton Trans.* **2002**, 4055.
119. Carmalt, C. J.; Newport, A.; Parkin, I. P.; Mountford, P.; Sealey, A. J.; Dubberley, S. R., *J. Mater. Chem.* **2003**, 13, 84.
120. Bchir, O. J.; Green, K. M.; Hlad, M. S.; Anderson, T. J.; Brooks, B. C.; Wilder, C. B.; Powell, D. H.; McElwee-White, L., *J. Organomet. Chem.* **2003**, 684, 338.

121. Bchir, O. J.; Green, K. M.; Ajmera, H. M.; Zapp, E. A.; Anderson, T. J.; Brooks, B. C.; Reitfort, L. L.; Powell, D. H.; Abboud, K. A.; McElwee-White, L., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7825.
122. Cosham, S. D.; Johnson, A. L.; Molloy, K. C.; Kingsley, A. J., *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 12053.
123. Moore, A. R.; Kwen, H.; Beatty, A. M.; Maatta, E. A., *Chem. Commun.* **2000**, 1793.
124. Strong, J. B.; Yap, G. P. A.; Ostrander, R.; Liable-Sands, L. M.; Rheingold, A. L.; Thouvenot, R.; Gouzerh, P.; Maatta, E. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 639.
125. Peng, Z., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 930.
126. Cundari, T. R.; Klinckman, T. R.; Wolczanski, P. T., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1481.
127. Polse, J. L.; Andersen, R. A.; Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13405.
128. Trösch, D. J. M.; Collier, P. E.; Bashall, A.; Gade, L. H.; McPartlin, M.; Mountford, P.; Radojevic, S., *Organometallics* **2001**, 20, 3308.
129. Ward, B. D.; Maisse-François, A.; Mountford, P.; Gade, L. H., *Chem. Commun.* **2004**, 704.
130. Mountford, P., *J. Organomet. Chem.* **1997**, 528, 15.
131. Swallow, D.; McInnes, J. M.; Mountford, P., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 2253.
132. Bashall, A.; McPartlin, M.; Collier, P. E.; Mountford, P.; Gade, L. H.; Trösch, D. J. M., *Chem. Commun.* **1998**, 2555.
133. McGrane, P. L.; Livinghouse, T., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1323.
134. McGrane, P. L.; Livinghouse, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11485.
135. Fairfax, D.; Stein, M.; Livinghouse, T.; Jensen, M., *Organometallics* **1997**, 16, 1523.
136. Vujkovic, N.; Fillol, J. L.; Ward, B. D.; Wadehohl, H.; Mountford, P.; Gade, L. H., *Organometallics* **2008**, 27, 2518.
137. Cloke, F. G. N.; Hitchcock, P. B.; Nixon, J. F.; Wilson, D. J.; Mountford, P., *Chem. Commun.* **1999**, 661.
138. Pugh, S. M.; Trösch, D. J. M.; Wilson, D. J.; Bashall, A.; Cloke, F. G. N.; Gade, L. H.; Hitchcock, P. B.; McPartlin, M.; Nixon, J. F.; Mountford, P., *Organometallics* **2000**, 19, 3205.
139. Cloke, F. G. N.; Hitchcock, P. B.; Nixon, J. F.; Wilson, D. J.; Tabellion, F.; Fischbeck, U.; Preuss, F.; Regitz, M., *Chem. Commun.* **1999**, 2363.
140. Bashall, A.; Collier, P. E.; Gade, L. H.; McPartlin, M.; Mountford, P.; Pugh, S. M.; Radojevic, S.; Schubart, M.; Scowen, I. J.; Trösch, D. J. M., *Organometallics* **2000**, 19, 4784.
141. Guiducci, A. E.; Cowley, A. R.; Skinner, M. E. G.; Mountford, P., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 1392.
142. Boyd, C. L.; Clot, E.; Guiducci, A. E.; Mountford, P., *Organometallics* **2005**, 24, 2347.

143. Guiducci, A. E.; Boyd, C. L.; Mountford, P., *Organometallics* **2006**, 25, 1167.
144. Blake, A. J.; McInnes, J. M.; Mountford, P.; Nikonov, G. I.; Swallow, D.; Watkin, D. J., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 379.
145. Dubberley, S. R.; Friedrich, A.; Willman, D. A.; Mountford, P.; Radius, U., *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 3634.
146. McInnes, J. M.; Blake, A. J.; Mountford, P., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 3623.
147. Lee, S. Y.; Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6396.
148. Thorman, J. L.; Woo, L. K., *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 1301.
149. Ong, T. G.; Yap, G. P. A.; Richeson, D. S., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8100.
150. Ong, T. G.; Yap, G. P. A.; Richeson, D. S., *Chem. Commun.* **2003**, 2612.
151. Esteruelas, M. A.; López, A. M.; Mateo, A. C.; Oñate, E., *Organometallics* **2005**, 24, 5084.
152. Tillack, A.; Jiao, H. J.; Castro, I. G.; Hartung, C. G.; Beller, M., *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2409.
153. Martín, C. R., *Tesis Doctoral* **2006**, Universidad de Alcalá.
154. Devore, D. D.; Timmers, F. J.; Hasha, D. L.; Rosen, R. K.; Marks, T. J.; Deck, P. A.; Stern, C. L., *Organometallics* **1995**, 14, 3132.
155. Qian, Y. L.; Huang, J. L.; Bala, M. D.; Lian, B.; Zhang, H.; Zhang, H., *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2633.
156. Sudupe, M., *Tesis Doctoral* **2007**, Universidad de Alcalá.
157. Esas interacciones intramoleculares han sido obtenidas por medio del programa Mercury 3.9, el cual las obtiene a partir de la suma de los radios de Van der Waals. Las distancias de enlace N2-C7 y N2-N5 para el complejo **20** son 3,295 Å y 3,534 Å, respectivamente, mientras la distancia de enlace N3-N5 para el complejo **21** es 3,364 Å. Según la bibliografía (Jeffrey, G. A., *An introduction to hydrogen bonding*, Oxford University Press, Oxford, 1997), un enlace de hidrógeno se puede considerar cuando la distancia de enlace entre el dador y el aceptor es inferior a 3,5 Å. Por tanto, se puede establecer que existe una interacción de enlace de hidrógeno entre el fragmento amino, -NH-, y el átomo de carbono de carácter sp procedente del isocianuro coordinado (C7, para el compuesto carbodiimido **20**) o el átomo de nitrógeno del indol unido al titanio (N5, para el complejo **21**). Además, cabe destacar que dichas interacciones son débiles puesto que los ángulos N2-H-C7 de la especie **20** y N3-H-N5 de la especie **21** son 135,90° y 162,18°, respectivamente, y por tanto, son inferiores a los 180° que deberían presentar para que esos enlaces de hidrógeno se considerasen como interacciones fuertes.
158. Pupi, R. M.; Coalter, J. N.; Petersen, J. L., *J. Organomet. Chem.* **1995**, 497, 17.
159. Minhas, R. K.; Scoles, L.; Wong, S.; Gambarotta, S., *Organometallics* **1996**, 15, 1113.

Capítulo 2

- ✓ *PARTE I: HIDROAMINACIÓN INTERMOLECULAR DE ALQUINOS. ACTIVIDAD Y REGIOSELECTIVIDAD.*
- ✓ *PARTE II: ESTUDIOS CINÉTICOS Y MECANÍSTICOS PARA LA HIDROAMINACIÓN INTERMOLECULAR DE ALQUINOS.*

PARTE I: HIDROAMINACIÓN INTERMOLECULAR DE ALQUINOS. ACTIVIDAD Y REGIOSELECTIVIDAD.

En esta primera parte del segundo capítulo de la Memoria se estudian el comportamiento de los complejos de geometría forzada de titanio y zirconio descritos en el capítulo anterior en las reacciones de hidroaminación intermolecular de alquinos con aminas primarias, así como también la regioselectividad de estos procesos.

Esta primera parte se inicia con una revisión de las aportaciones más significativas relacionadas con los procesos de hidroaminación intermolecular de alquinos catalizados principalmente por los complejos de metales del grupo 4, tanto en términos de la reactividad como de la regioselectividad, recogida en el apartado de los antecedentes bibliográficos. Seguidamente se presentan los resultados de nuestras medidas de actividad catalítica y de regioselectividad de los complejos de titanio y zirconio sintetizados en nuestro grupo de investigación, así como también de los obtenidos en los estudios de reactividad (Capítulo 1, primera parte). Además, se realizarán comparaciones de nuestros resultados con otros descritos en la bibliografía. A continuación, se describe la caracterización de los productos de hidroaminación obtenidos.

II.1.1. Antecedentes bibliográficos. Hidroaminación intermolecular de alquinos catalizada por los complejos de metales del grupo 4

Como se ha comentado en el capítulo de introducción general, los procesos de hidroaminación representan una de las transformaciones más deseadas para la química orgánica puesto que se tratan de una ruta alternativa, con una economía atómica del 100%, para la formación de las aminas, iminas y enaminas, las cuales son muy importantes desde el punto de vista industrial y académico. La reacción de hidroaminación de alquinos es termodinámicamente más favorable que la de alquenos, y además, es generalmente más rápida, posiblemente debido a que la coordinación del alquino al metal de transición es más favorable que la coordinación del alqueno. Es por ello que existe un amplio número de procesos descritos de hidroaminación de alquinos.^[1-15]

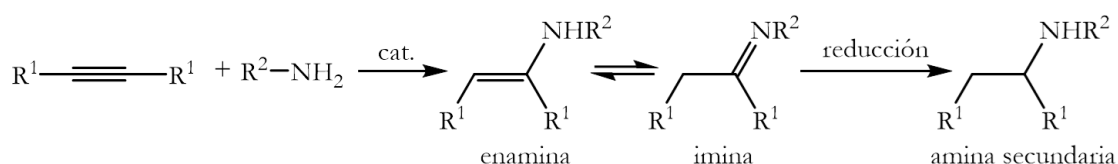
Sin embargo, este proceso es cinéticamente desfavorable, puesto que tanto la amina como el alquino son considerados sustratos ricos en electrones y, por tanto, se requiere el uso de catalizadores para la activación de los sustratos y que sean capaces de disminuir la barrera de activación.^[1-4, 7, 8, 10-13, 15-22] A pesar de haberse descrito numerosos catalizadores basados en complejos de elementos lantánidos, particularmente en el grupo de investigación de Marks,^[23] su naturaleza oxofílica y su sensibilidad a la humedad hacen que sean difíciles de manejar y sintetizar y pueden limitar la tolerancia a diferentes grupos

funcionales. Los catalizadores de metales de los primeros grupos de transición,^[24-26] de manera similar a lo que ocurre con los complejos de metales de tierras raras, son muy oxofílicos, reduciendo su tolerancia al grupo funcional, y además, presentan una sensibilidad alta al oxígeno y al agua. Por el contrario, los catalizadores de metales de los últimos grupos de transición^[27-30] son menos oxofílicos y, por tanto, son más fácilmente manejables y más tolerantes a los grupos funcionales.

II.I.1.1. Aspectos generales:

A pesar de la dificultad relativa en alcanzar la reacción intermolecular en comparación con la intramolecular debido a la naturaleza entrópica desfavorable, se han descrito numerosos catalizadores eficientes para el proceso de hidroaminación intermolecular de alquinos, principalmente basados en metales del grupo 4. Una de las principales desventajas del uso de catalizadores de metales del grupo 4 en estos procesos de hidroaminación es el hecho de que se encuentra restringido principalmente al uso de aminas primarias, a diferencia de muchos de los sistemas catalíticos basados en metales de los últimos grupos de transición. Esto se debe principalmente al hecho de que la formación de un intermedio metal amido, el cual se trata de la especie activa en el mecanismo de inserción, constituye un prerequisite para que la reacción de hidroaminación con aminas secundarias tenga lugar; y como se ha comentado en el capítulo de introducción general (apartado II.1.), la mayoría de estos sistemas catalíticos de metales del grupo 4 transcurre por un mecanismo de cicloadición [2+2] siendo la especie activa, un complejo metal imido.^[1-4, 7, 8, 10, 11, 15, 24-26]

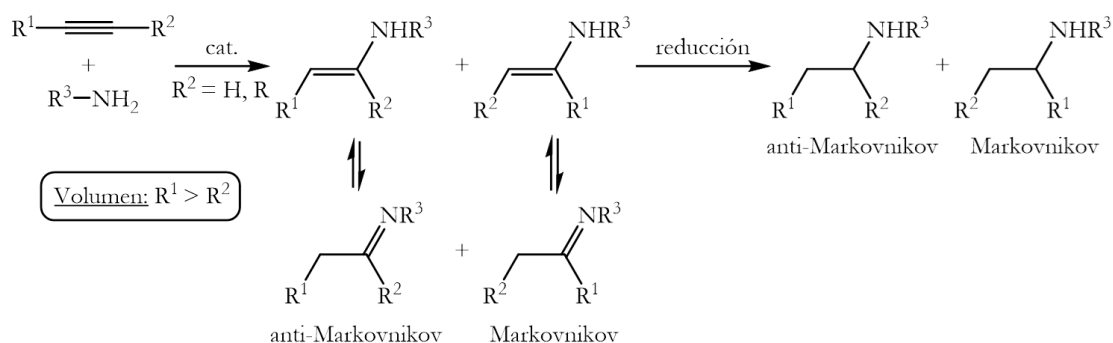
Los procesos de hidroaminación intermolecular de alquinos con aminas primarias conducen a la formación de los productos imina y enamina, los cuales se tratan de intermedios sintéticos valiosos de otros derivados orgánicos, muchas veces productos de alto valor añadido. Sin embargo, su aislamiento y purificación pueden ser problemáticos por su susceptibilidad a la hidrólisis. Por ello, en muchos de los casos con el fin de facilitar la determinación del rendimiento, dichos intermedios son hidrolizados o reducidos cuantitativamente con reactivos reductores tales como LiAlH_4 , NaBH_4 , $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{ZnCl}_2$, $\text{NaBH}_3\text{CN}/p\text{-TsOH}$, $\text{Pd/C}/\text{H}_2$, etc (Esquema 1).^[15]



Esquema 1: Secuencia general del proceso de hidroaminación/reducción de un alquino interno simétrico y una amina primaria.

Para los complejos de metales del grupo 4, se han descrito procesos de hidroaminación intermolecular de aril- y alquilalquinos internos y terminales con aminas primarias aromáticas y alifáticas voluminosas. En cambio, las alquilaminas no voluminosas son sustratos que poseen menos reactividad.^[1-4, 7, 8, 10, 11, 15, 24-26] Además,

cuando se emplean como sustratos, alquinos terminales o alquinos internos asimétricos, se pueden obtener productos de adición Markovnikov y anti-Markovnikov (Esquema 2) con lo que la aparición de varios productos de reacción supone un efecto significativo en esta reacción. La regioselectividad es un factor muy importante a controlar puesto que implica una disminución del rendimiento del producto deseado y además, complica los procesos de purificación.^[1-4, 7, 8, 10, 11, 15, 24-26] Estos dos términos, tanto la reactividad como la regioselectividad, se desarrollarán más adelante.



Esquema 2: Secuencia general del proceso de hidroaminación/reducción mostrando el efecto de la regioselectividad.

El primer catalizador de un metal del grupo 4 para la hidroaminación intermolecular de alquinos fue el complejo zirconoceno bis(amido) $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{NH}(2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3))_2]$ descrito por el grupo de Bergman, restringido al empleo de arilaminas voluminosas.^[31] Siguiendo este trabajo inicial desarrollado por Bergman^[31] basado en la hidroaminación de alquinos y alenos, y también el desarrollado por Livinghouse^[32, 33] con un derivado de titanio en el mismo año basado en la hidroaminación de aminoalquinos, se han descrito numerosos complejos de titanio y zirconio como catalizadores eficientes de hidroaminación (Figura 1) siendo los más prevalentes los sistemas catalíticos basados en titanio puesto que son significativamente más reactivos que los análogos de zirconio.^[3, 7, 8, 10, 11, 15, 24-26]

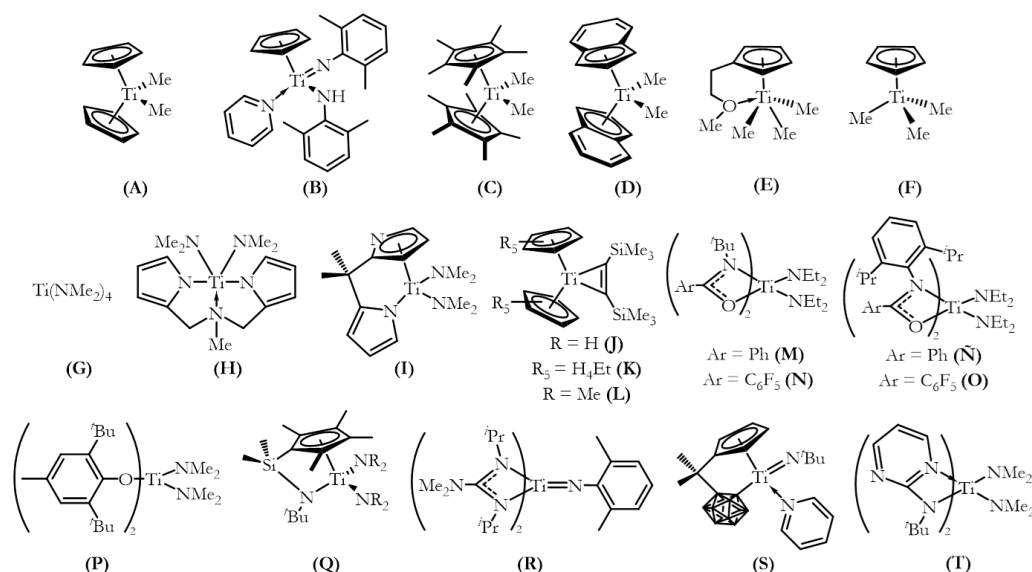
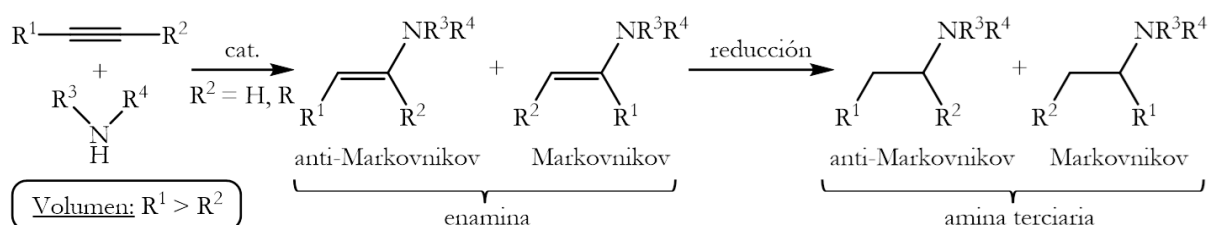


Figura 1: Catalizadores de titanio para la reacción de hidroaminación de alquinos con aminas primarias.

En los comentarios que siguen se hará mención a cada uno de los compuestos que aparecen en la figura 1.

Los procesos de hidroaminación intermolecular de alquinos con aminas secundarias conducen directamente a la formación del producto enamina y además, nuevamente el empleo de sustratos alquinos terminales o alquinos internos asimétricos conduce a la formación de productos de adición Markovnikov y anti-Markovnikov (Esquema 3).



Esquema 3: Secuencia general del proceso de hidroaminación intermolecular/reducción de un alquino y una amina secundaria.

Las reacciones de hidroaminación catalizadas por sistemas catalíticos de metales del grupo 4 se encuentran restringidas principalmente al uso de aminas primarias. Sin embargo, se han descrito algunos complejos de zirconio neutros y catiónicos capaces de catalizar la adición de aminas secundarias a alquinos. El complejo bis(ureato) de zirconio descrito por Schafer (Figura 2, i)^[34] se encuentra limitado al uso de aminas alifáticas secundarias, mientras el complejo de zirconio catiónico generado “*in situ*” y descrito por el grupo de Yao (Figura 2, ii)^[35] es capaz de catalizar la reacción de hidroaminación intermolecular de N-aril/alquil aminas.

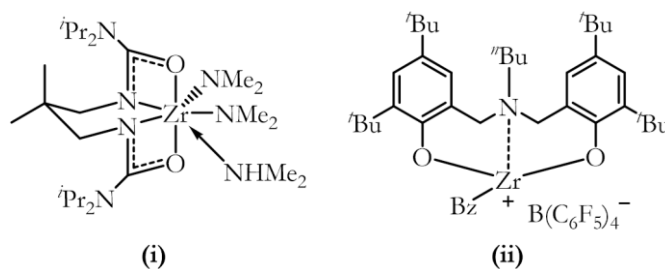


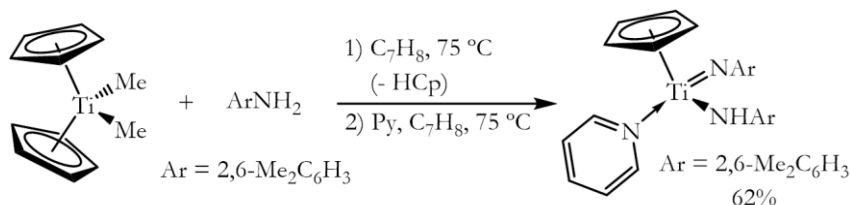
Figura 2: Catalizadores de zirconio para la reacción de hidroaminación de alquinos con aminas secundarias.

II.1.1.2. Reactividad:

La naturaleza del centro metálico del catalizador empleado en los procesos de hidroaminación intermolecular influye de una forma muy directa en la actividad de estas adiciones catalíticas. Así los complejos de titanio son más reactivos que los análogos de zirconio, y es por ello que se encuentra descrito en la bibliografía un mayor número de sistemas catalíticos basados en titanio (Figura 1).^[3, 7, 8, 10, 11, 15, 24-26]

Además de la naturaleza del centro metálico, existen dos factores que afectan a la actividad de las reacciones de hidroaminación y que están relacionados con el mecanismo de cicloadición [2+2] que sufren estos catalizadores basados en metales del grupo 4:

1. Periodo de inducción para la generación de la especie activa metal imido: Este hecho fue observado para los complejos titanoceno **A**^[36] y monociclopentadienilo amido imido **B** que aparecen en la figura 1.^[37] El compuesto **B** fue obtenido por Bergman a partir de la reacción del titanoceno **A** con 2,6-dimetilanilina seguida de la adición de piridina (Esquema 4).^[37]



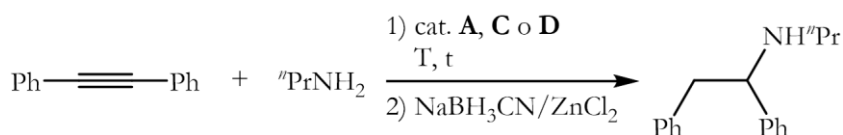
Esquema 4: Síntesis del complejo amido imido **B** (Figura 1).^[37]

Dicho complejo **B** es significativamente más reactivo en este tipo de reacciones sin ningún periodo de inducción. Estas observaciones permiten considerar al compuesto **B** como el estado de reposo cuando se utiliza el precatalizador metalloceno **A**,^[37] el cual presenta un periodo de inducción significativo en los procesos de hidroaminación.^[36]

2. Dimerización de la especie activa metal imido: La presencia del equilibrio entre la especie activa imido y el complejo dinuclear inactivo (Esquema 5, capítulo Introducción general, apartado II.1.A.),^[1-4, 7, 8, 10, 11, 15, 24-26] hace que las reacciones con las aminas estéricamente menos demandantes, como bencilamina o *n*-hexilamina, sean muy lentas con rendimientos bajos o incluso que no reaccionen. Este hecho se ha observado cuando se utilizan como catalizadores los complejos zirconoceno [Cp₂Zr(NH(2,6-Me₂C₆H₃))₂]^[31] o titanoceno **A** (Figura 1).^[36]

A raíz de la presencia de este equilibrio entre la especie activa imido y el complejo dinuclear inactivo, se ha realizado una serie de modificaciones en el entorno del centro metálico de los catalizadores con el fin de favorecer el equilibrio hacia la formación de la especie activa, o bien para que dicho equilibrio no tenga lugar, mejorando así la actividad catalítica en los procesos de hidroaminación. Una de las modificaciones más importantes es la que afecta a la naturaleza del anillo ciclopentadienilo, cuando este ligando forma parte del complejo catalítico:

- ✓ El uso de ligandos más voluminosos en el centro metálico favorece de manera positiva el equilibrio imido-dímero, lo que supone reacciones más rápidas en el uso de aminas menos voluminosas. Así el complejo permetiltitanoceno **C** (Figura 1) muestra una reactividad superior a la observada en el complejo **A** (Figura 1) para las aminas menos voluminosas (*n*-alquilaminas o bencilamina)(Esquema 5).^[38]



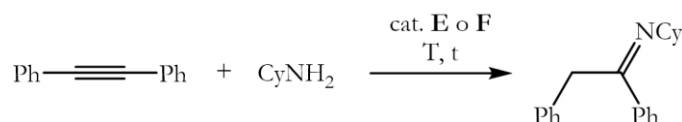
| Catalizador | [cat.]/[s], % mol | T, °C | t, h | Rendimiento, % |
|-------------|----------------------|-------|------|----------------|
| A | 6 | 114 | 48 | 10 |
| C | 2 | 114 | 12 | 89 |
| D | 5 | 105 | 3 | 89 |

Esquema 5: Estudio comparativo de la actividad de los catalizadores **A**, **C** y **D** (Figura 1) en la reacción de hidroaminación de difenilacetileno y *n*-propilamina.^[38, 39]

Sin embargo, el complejo permetiltitanoceno **C** no es aplicable para alquil- y arilaminas voluminosas.^[38] Una mejor optimización de la estructura del ligando, condujo al estudio con el complejo bis(indenilo) **D** (Figura 1), el cual es considerado como el catalizador más versátil dentro de la familia de los derivados tipo titanoceno,^[39-41] aplicable incluso en las aminas menos obstaculizadas, tales como etil- y metilamina.^[42]

Un comportamiento similar al observado para los complejos **A** y **C**^[38] fue descrito también para los complejos titanoceno **J**,^[43] **K** y **L**^[44] (Figura 1).

- ✓ La incorporación de sustituyentes con funcionalizaciones dadoras en el anillo ciclopentadienilo también resulta otro factor determinante. El complejo **E** de la figura 1, en el que se ha introducido un grupo O-dador en el anillo, presenta una actividad superior en las reacciones de hidroaminación de alquinos en comparación al derivado no funcionalizado **F** (Esquema 6).^[45-47]

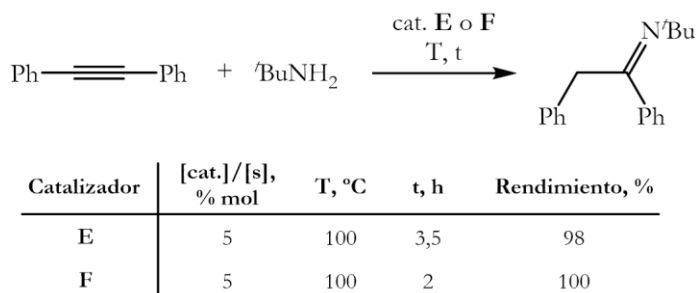


| Catalizador | [cat.]/[s], % mol | T, °C | t, h | Rendimiento, % |
|-------------|----------------------|-------|------|----------------|
| E | 5 | 100 | 1 | 100 |
| F | 5 | 100 | 8 | 92,5 |

Esquema 6: Estudio comparativo de la actividad de los complejos **E** y **F** (Figura 1) como catalizadores en la reacción de hidroaminación de difenilacetileno y ciclohexilamina.^[46]

Este incremento de la actividad se atribuye a la protección del complejo monociclopentadienilo amido imido catalíticamente activo [(Cp')Ti(NR)(NHR)] por el elemento éter/amina dador contra la formación de un complejo monociclopentadienilo tris(amido) [(Cp')Ti(NHR)₃] o la agregación dando lugar a un dímero imido puentado del tipo [(Cp')Ti(μ-NR)(NHR)]₂. No obstante, se observaron excepciones a este comportamiento cuando en las reacciones se

encuentran implicadas aminas altamente estéricamente demandantes, tales como *tert*-butilamina o 2,6-diisopropilanilina (Esquema 7).



Esquema 7: Estudio comparativo de la actividad de los complejos **E** y **F** (Figura 1) como catalizadores en la reacción de hidroaminación de difenilacetileno y *tert*-butilamina.^[46]

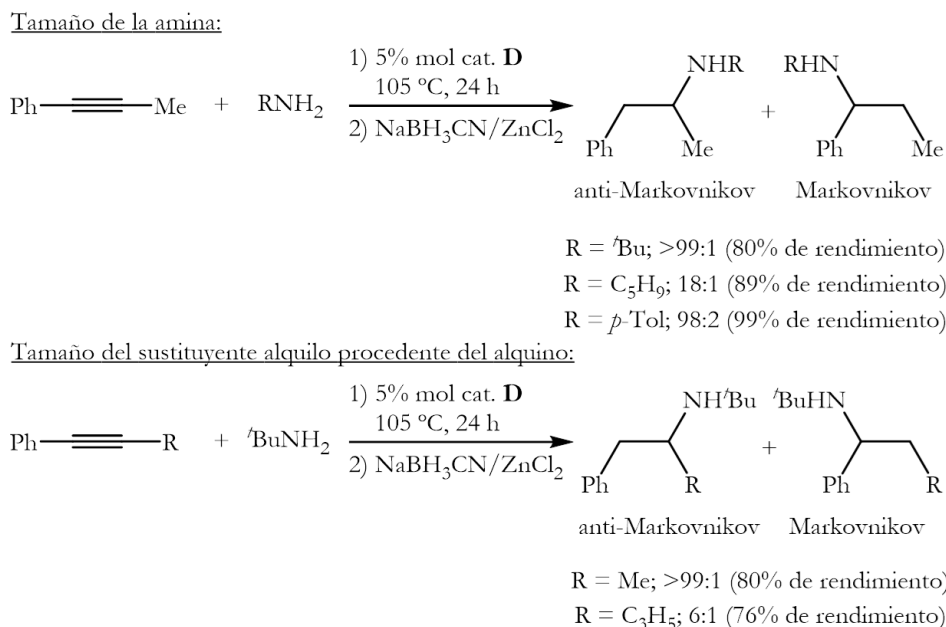
- ✓ Otro factor que influye muy directamente en la actividad de los catalizadores es la sustitución de ligandos ciclopentadienilo por ligandos alternativos. De este modo, la presencia de ligandos amidato favorece la actividad catalítica. Así, los complejos bis(amidato) bis(amido) de titanio **M**,^[48] **N** y **Ñ**^[49, 50] (Figura 1) descritos por el grupo de Schafer, presentan un aumento de la actividad catalítica bajo condiciones de reacción más suaves en comparación con los sistemas catalíticos basados en el ligando ciclopentadienilo. Este efecto puede deberse a la naturaleza aceptora de electrones del ligando amidato, haciendo más electropositivo al centro metálico. Además, el complejo **Ñ** tolera una variedad de grupos funcionales, incluyendo sililéteres homopropargílicos, aminas imino protegidas, ésteres carboxílicos, y amidas, lo que ha favorecido ampliar el alcance de los procesos de hidroaminación catalizados por sistemas catalíticos basados en metales del grupo 4.^[49, 50]

II.I.1.3. Regioselectividad:

Los procesos de hidroaminación intermolecular que utilizan como sustratos, alquinos terminales o alquinos internos asimétricos pueden generar productos de adición Markovnikov y anti-Markovnikov (Esquema 2, apartado II.I.1.1.), y por tanto, es importante el control de la regioselectividad.^[1-4, 7, 8, 10, 11, 15, 24-26] En consecuencia, este aspecto ha sido muy estudiado en los últimos tiempos y a continuación, se recogen algunos comentarios respecto al comportamiento de la regioselectividad en este tipo de reacciones.

La posibilidad de control de la regioselectividad en las reacciones de hidroaminación de alquinos internos asimétricos depende de las propiedades estéricas tanto del alquino como de la amina. Por ejemplo, cuando se emplean como reactivos las anilinas, se obtiene una elevada selectividad anti-Markovnikov con los catalizadores titanoceno **A** y **C** (Figura 1),^[36, 38] mientras que las reacciones con aminas alifáticas no conducen a buenos resultados de regioselectividad. El complejo bis(indenilo) **D** de la figura 1 muestra una selectividad anti-Markovnikov superior para las aminas alifáticas y aromáticas de varios volúmenes estéricos. Estas reacciones son efectivas, tanto en términos de reactividad

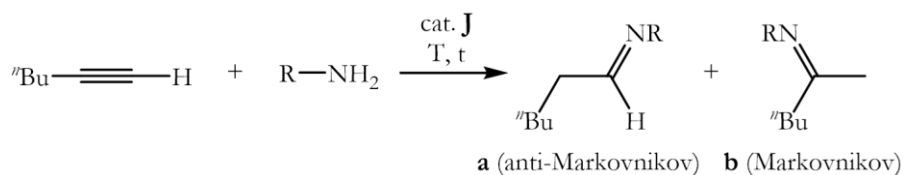
como de regioselectividad, cuando la amina es adicionada lentamente debido a que la reacción es de primer orden inverso en la concentración de la amina. Además, la regioselectividad generalmente aumenta cuanto mayor sea el tamaño de la amina y menor sea el tamaño del sustituyente alquilo del alquino (Esquema 8).^[39]



Esquema 8: Dependencia del tamaño de la amina y del alquino en la regioselectividad de los procesos de hidroaminación intermolecular de alquinos internos asimétricos catalizados por el complejo **D** (Figura 1).^[39]

Por otro lado, los alquinos terminales son sustratos generalmente más reactivos que los internos análogos. Cuando se analizan las reacciones con estos alquinos terminales, se ha observado que la regioselectividad puede depender de varios factores. Algunos de ellos se comentarán a continuación:

- ✓ El control de la regioselectividad depende de la propiedad estérica de la amina: Por ejemplo, el complejo titanoceno **J** (Figura 1) cataliza de manera eficaz la adición anti-Markovnikov de alquilaminas estéricamente demandantes, por ejemplo, *tert*-butilamina, a alquinos alifáticos terminales con regioselectividades elevadas (>98%). Por el contrario, al emplear alquilaminas estéricamente menos demandantes, da lugar a productos de adición anti-Markovnikov pero con rendimientos y regioselectividades mucho menores (Esquema 9).^[43]

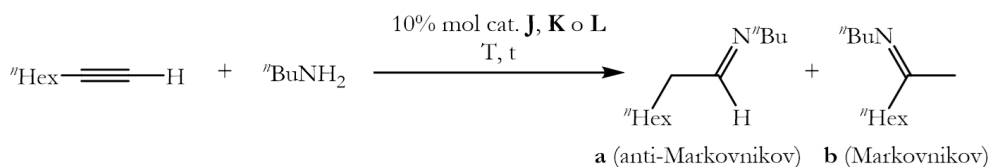


| R | [cat.]/[s], % mol | T, °C | t, h | Rendimiento, % | a/b |
|-----------------|----------------------|-------|------|----------------|-------|
| ^t Bu | 2,5 | 85 | 2 | 90 | >99:1 |
| ⁱ Bu | 5 | 85 | 24 | 86 | 3:1 |

Esquema 9: Dependencia del tamaño de la amina en la regioselectividad del proceso de hidroaminación intermolecular de 1-hexino catalizado por el complejo **J** (Figura 1).^[43]

La adición de aminas aromáticas conduce preferentemente a la formación del producto Markovnikov, observándose que la regioselectividad aumenta cuanto mayor es el impedimento estérico del derivado anilina empleado en la reacción de hidroaminación.^[43]

- ✓ La regioselectividad se puede controlar en función de la naturaleza del catalizador, por ejemplo, a través del volumen estérico del ligando ciclopentadienilo: El aumento de la demanda estérica del ligando ciclopentadienilo en los complejos **J**,^[43] **K** y **L**^[44] (Figura 1) resulta en un cambio de la regioselectividad, observándose una preferencia Markovnikov para el complejo titanoceno **L** en los procesos de adición catalítica de aminas alifáticas a alquilalquinos terminales (Esquema 10).

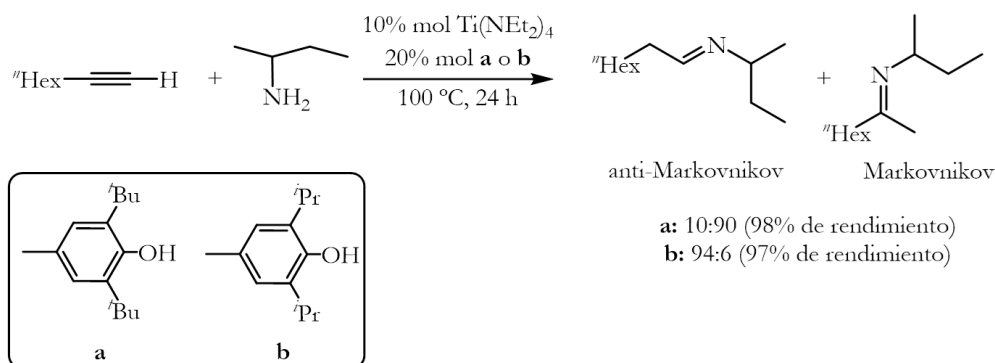


| Catalizador | T, °C | t, h | Rendimiento, % | a/b |
|-------------|-------|------|----------------|-------|
| J | 120 | 24 | 48 | 72:28 |
| K | 100 | 24 | 62 | 44:56 |
| L | 120 | 24 | 51 | 22:78 |

Esquema 10: Dependencia del volumen estérico del ligando en la regioselectividad de los procesos de hidroaminación intermolecular de 1-octino y *n*-butilamina catalizados por los complejos **J**,^[43] **K** y **L**^[44] (Figura 1).

- ✓ Otro aspecto de la naturaleza del entorno metálico en el catalizador que tiene influencia en el control de la regioselectividad es la modificación de los ligandos unidos al metal: El sistema catalítico bis(ariloxo) **P** (Figura 1) estéricamente demandante descrito por el grupo de Beller, resulta ser un catalizador altamente eficiente para la adición Markovnikov de aminas estéricamente no impedidas, tales como bencilamina, *n*-alquilaminas, *sec*-butilamina, ciclooctilamina o derivados anilina sobre alquinos terminales.^[51-53] Un estudio sobre el comportamiento de catalizadores que presentan varios ligandos ariloxo reveló que la regioselectividad

puede ser revertida desde una alta selectividad Markovnikov a una alta selectividad anti-Markovnikov por medio de la disminución de la demanda estérica del ligando ariloxo (Esquema 11).^[53]



Esquema 11: Control de la regioselectividad modificando el entorno estérico alrededor del centro metálico con el uso de ligandos ariloxo en la reacción de hidroaminación de 1-octino y *sec*-butilamina.^[53]

Por ejemplo, en la reacción de hidroaminación de 1-octino con *sec*-butilamina, cuando se emplea un fenol con grupos *tert*-butilo (Esquema 11, **a**) para la síntesis “*in situ*” del correspondiente complejo bis(ariloxo) **P** (Figura 1) estéricamente impedido, el proceso de hidroaminación ocurre con un excelente rendimiento y con una elevada selectividad Markovnikov (10:90), mientras que cuando se utiliza un fenol con grupos isopropilo (Esquema 11, **b**) para la síntesis “*in situ*” del correspondiente complejo bis(ariloxo) estéricamente menos impedido, la reacción tiene lugar con una selectividad anti-Markovnikov (94:6). Por tanto, se puede controlar la regioselectividad modificando el entorno estérico alrededor del centro metálico con el uso de ligandos ariloxo.^[53]

Sin embargo, la regioselectividad en las reacciones de hidroaminación también depende de otra serie de propiedades de los sustratos empleados (alquinos y aminas), dado que cuando se emplean las arilaminas en la adición de alquinos alifáticos terminales, conducen a la formación de productos de adición Markovnikov independientemente del catalizador empleado. Esta preferencia por la adición Markovnikov de los derivados anilina a alquilalquinos terminales parece ser universal para una serie de catalizadores de hidroaminación basados en titanio, tales como los complejos **G**,^[54, 55] **D**,^[39] **H**,^[56, 57] **I**,^[58] **J**,^[43] **M**,^[48] **N**, **Ñ**^[49, 50] y **T**^[59] (Figura 1).

A la vista de todas estas consideraciones se puede concluir que no existen reglas generales que permitan predecir si una determinada reacción de hidroaminación intermolecular va a transcurrir hacia la formación del producto Markovnikov o del producto anti-Markovnikov. Más adelante, en la segunda parte de este capítulo, se comentarán los estudios realizados por Bergman^[60] y Beller^[44] acerca del paso elemental en el mecanismo de cicloadición [2+2] que determina la regioselectividad de la reacción.

II.1.2. Hidroaminación intermolecular de alquinos con aminas primarias catalizada por los complejos de geometría forzada de titanio y zirconio

En este apartado se describen los resultados encontrados en los estudios de actividad catalítica y regioselectividad de los derivados con uno o dos puentes silil- η^1 -amido de titanio y zirconio en los procesos de hidroaminación intermolecular de alquinos, examinando los factores que pueden afectar al proceso. Como precatalizadores se ha decidido emplear el complejo imido de titanio $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-[SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]\}(\text{N}^t\text{Bu})(\text{Py})]$ **6** el cual ha sido obtenido en el estudio de reactividad (Capítulo 1, primera parte) y los complejos de doble geometría forzada de zirconio neutro $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-[SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]\}_2(\text{Me})]$ **3**^[61] y catiónico $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-[SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]\}_2][\text{MeB}(\text{C}_6\text{F}_5)_3]$ **22**^[62] cuyas síntesis ya han sido descritas previamente por nuestro grupo de investigación (Figura 3).

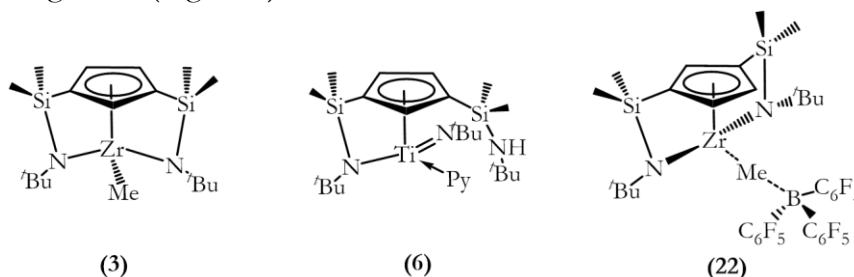
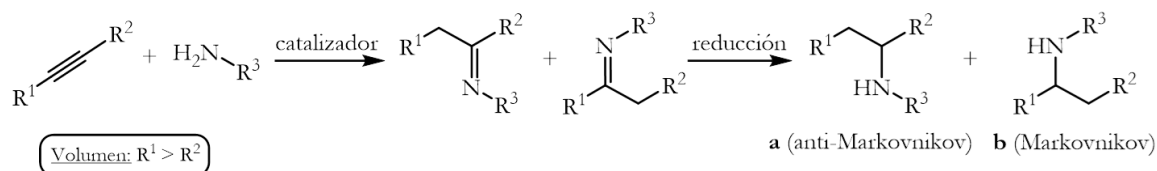


Figura 3: Complejos precatalíticos empleados para las reacciones de hidroaminación intermolecular.^[61, 62]

De acuerdo con lo observado en el apartado de los antecedentes bibliográficos, cabe esperar que el complejo de titanio **6** presente mejor actividad catalítica que los complejos de zirconio **3** y **22**. Sin embargo, resultaba interesante estudiar la actividad catalítica del complejo catiónico **22**, puesto que se espera que presente una actividad alta y que las reacciones de hidroaminación transcurran en condiciones más suaves en comparación con el análogo complejo neutro **3**.^[35, 63] Además, se ha estudiado la regioselectividad de estos procesos para observar si nuestros complejos son catalizadores eficientes siendo selectivos hacia la formación del producto de adición Markovnikov o del producto de adición anti-Markovnikov o por si el contrario, no son selectivos dándose lugar una mezcla de los dos regioisómeros.

Todos los ensayos, que se explicarán a continuación, se han realizado en ampollas equipadas con una llave de cierre de teflón y un agitador magnético. Como disolvente se ha empleado 1 mL de tolueno y la cantidad de alquino, de amina y de catalizador es de 1 mmol, 1,1 mmol y 0,05 mmol (5% en mol con respecto al alquino), respectivamente. Cabe mencionar que el complejo de zirconio catiónico **22** se ha generado “*in situ*”, a temperatura ambiente a partir del análogo neutro **3** y de $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ en proporción molar 1:1.^[62]

Además, los productos imina y enamina obtenidos en los procesos de hidroaminación intermolecular de alquinos se han reducido a aminas secundarias por medio del reactivo $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{ZnCl}_2$ con el fin de facilitar la determinación del rendimiento y de la regioselectividad (Esquema 12). Esto se debe a que como se ha comentado en la introducción, el aislamiento y la purificación de los intermedios imina y enamina pueden ser problemáticos por su susceptibilidad a la hidrólisis.



Esquema 12: Secuencia general del proceso de hidroaminación/reducción. Sólo se encuentran representadas las iminas como productos de hidroaminación.

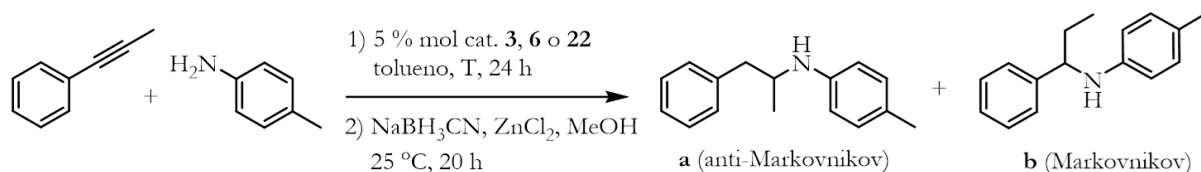
Los rendimientos reflejados en las siguientes tablas 1, 3 y 6 se han obtenido una vez separado el bruto de la reacción por columna cromatográfica, refiriéndose por tanto, a los productos de hidroaminación anti-Markovnikov y Markovnikov aislados. Por otro lado, el ratio de los regioisómeros anti-Markovnikov **a** y Markovnikov **b** ha sido determinado por el análisis del bruto de la reacción por cromatografía de gases.

II.1.2.1. Estudio preliminar. Hidroaminación de un alquino interno y una amina aromática primaria catalizada por los complejos 3, 6 y 22:

Se ha realizado primero un estudio preliminar acerca del comportamiento de los complejos **3**, **6** y **22** en la reacción de hidroaminación intermolecular de alquinos. Como sustratos empleados para este estudio se ha elegido un alquino interno asimétrico, 1-fenilpropino, que permite estudiar la regioselectividad en el proceso y una arilamina voluminosa, *p*-toluidina, la cual presenta mejor reactividad que otras aminas que también pueden ser empleadas. La elección de estos sustratos también se fundamenta en el hecho de que complejos de titanio descritos en la bibliografía generan buenos resultados en términos de actividad y regioselectividad en el proceso de hidroaminación intermolecular de dichos sustratos.^[38, 39, 59, 64] El estudio preliminar permitirá establecer cuál de los complejos presenta mejor actividad catalítica y regioselectividad y además, se buscarán las condiciones óptimas de reacción en las que dichos sistemas catalíticos muestran una mayor reactividad y regioselectividad. También permitirá analizar el efecto de la temperatura de reacción en la actividad catalítica y regioselectividad.

La tabla 1 muestra los resultados obtenidos en estos estudios preliminares. La temperatura a la que se ha llevado a cabo las reacciones varía entre 25 y 120 °C, de acuerdo con la actividad encontrada para cada caso.

Tabla 1: Secuencia de reacción de hidroaminación/reducción de 1-fenilpropino con *p*-toluidina catalizada por los complejos **3**, **6** y **22**.



| Entrada | Catalizador | T, °C | Rendimiento a + b, % ^a | Ratio ^c a/b |
|---------|------------------------|-------|-----------------------------------|------------------------|
| 1 | 3 | 105 | 8 | 92:8 |
| 2 | 3 | 120 | 31 | 89:11 |
| 3 | 6 | 105 | 73 | 99:1 |
| 4 | 6 | 120 | 91 | 99:1 |
| 5 | 22 ^b | 25 | - | - |
| 6 | 22 ^b | 60 | - | - |
| 7 | 22 ^b | 105 | 18 | 80:20 |

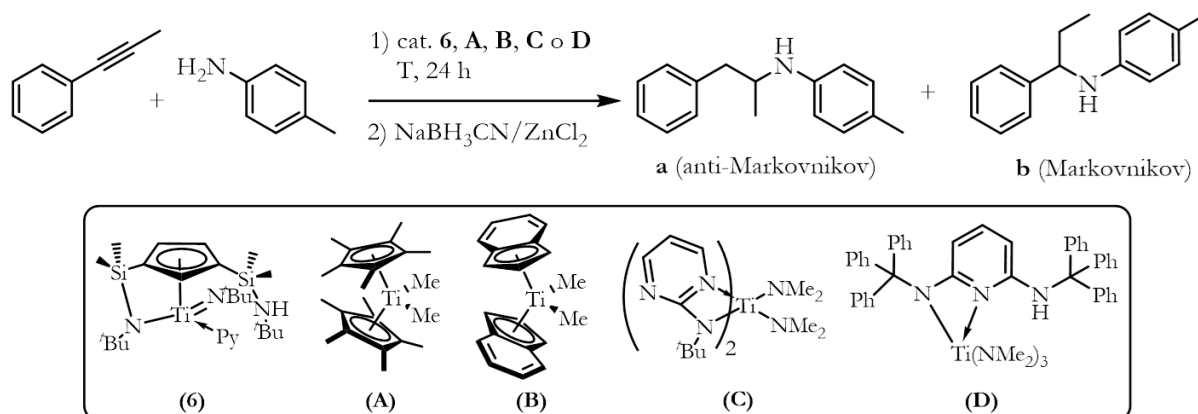
^a Condiciones de reacción: (1) alquino (1,0 mmol), amina (1,1 mmol), catalizador **3**, **6** o **22** (0,05 mmol, 5% mol), tolueno (1 mL), 25-120 °C, 24 h; (2) NaBH₃CN (2,0 mmol), ZnCl₂ (1,0 mmol), MeOH (8 mL), 25 °C, 20 h; los rendimientos son referidos a los productos aislados; ^b el complejo catiónico **22** se ha generado “*in situ*” añadiendo 0,5 mL de tolueno a temperatura ambiente sobre una mezcla sólida de **3** y B(C₆F₅)₃ en proporción molar 1:1; ^c el ratio de **a/b** ha sido determinado por análisis CG.

Como se observa en la tabla 1, todas las reacciones conducen a la formación del producto de adición anti-Markovnikov como regioisómero mayoritario. El complejo de zirconio catiónico **22** presenta, a 105 °C, una mayor actividad catalítica debido a la mayor acidez de Lewis que presenta el centro metálico, pero es menos selectivo que el derivado neutro **3** (Tabla 1, entradas 1 *vs.* 7). Sin embargo, el rendimiento de la reacción no es alto obteniéndose únicamente un 18% (Tabla 1, entrada 7). Las reacciones con este complejo se han llevado a cabo, también, a una temperatura más baja con el fin de confirmar que la reacción a una temperatura de 105 °C no provoca la desactivación del derivado catiónico **22** tal y como sucede en los procesos de polimerización de olefinas (Tabla 1, entradas 5 y 6).^[65-67] Los mejores resultados se obtienen con el complejo de titanio **6**. Cuando el proceso de hidroaminación es catalizado por este complejo, la reacción no sólo tiene lugar con un rendimiento mejor sino también con una regioselectividad excelente (Tabla 1, entradas 3 y 4). Se observa además que el aumento de temperatura de 105 °C a 120 °C mejora el rendimiento de los productos sin afectar a la regioselectividad del proceso (Tabla 1, entradas 3 y 4), a diferencia de lo observado para el complejo de zirconio neutro **3** (Tabla 1, entradas 1 y 2). De esta manera, el complejo imido de titanio **6** es con diferencia más reactivo y regioselectivo que los derivados de zirconio **3** y **22**, como cabía esperar, de acuerdo con lo descrito anteriormente en la bibliografía.

En la tabla 2 se muestra una comparación de los resultados obtenidos (Tabla 1, entradas 3 y 4) con los descritos para los complejos [Cp*₂TiMe₂] **A**,^[38] [Ind₂TiMe₂] **B**,^[39]

[Ti{2-(η^1 -N^tBu)-C₄H₃N₂}₂(NMe₂)₂] (C₄H₃N₂ constituye el anillo de pirimidina) **C**^[59] y [Ti{2-(η^1 -N(CPh₃))-6-(NH(CPh₃))-C₅H₃N}₂(NMe₂)₃] (C₅H₃N constituye el anillo de piridina) **D**.^[64]

Tabla 2: Estudio comparativo de la actividad y regioselectividad en la secuencia de reacción de hidroaminación/reducción de 1-fenilpropino con *p*-toluidina catalizada por los complejos **6** y algunos de los descritos en la bibliografía.



| Entrada | Catalizador | [cat.]/[s], % mol | T, °C | Rendimiento, % | a/b | Ref. |
|---------|-----------------------|-------------------|-------|----------------|-------|------|
| 1 | 6 ^a | 5 | 105 | 73 | 99:1 | - |
| 2 | 6 ^a | 5 | 120 | 91 | 99:1 | - |
| 3 | A | 6 | 114 | 95 | 97:3 | [38] |
| 4 | B | 5 | 105 | 99 | 98:2 | [39] |
| 5 | C ^a | 5 | 80 | 97 | >99:1 | [59] |
| 6 | D ^a | 5 | 80 | 94 | 95:5 | [64] |

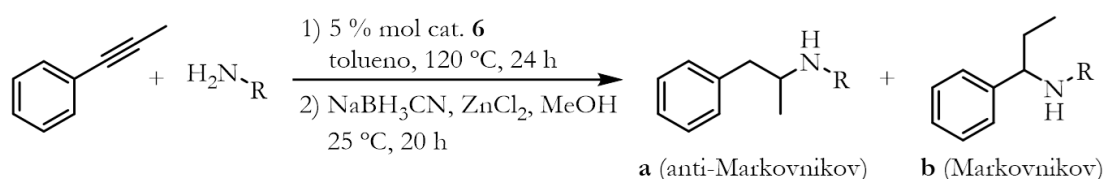
^a Amina/alquino = 1,1:1.

Como se observa en la tabla 2, el complejo **6** requiere una mayor temperatura para alcanzar un buen rendimiento y una buena regioselectividad (120 °C en comparación de los 114 °C, 105 °C y 80 °C necesarios para el resto de complejos). El complejo **6** permite obtener actividades similares a las observadas para los complejos **A**,^[38] **B**,^[39] **C**^[59] y **D**^[64] (Tabla 2, entrada 2 *vs.* entradas 3-6). Por otro lado, en todos los casos se produce la formación regioselectiva preferencial del producto de adición anti-Markovnikov en el proceso de hidroaminación. Independientemente de la temperatura, la regioselectividad observada para el complejo **6** (Tabla 2, entradas 1 y 2) es prácticamente igual de elevada a la descrita para el complejo aminopirimidinato **C** (Tabla 2, entradas 1, 2 y 5), con lo que ambos complejos **6** y **C**^[59] son los más regioselectivos. El análisis de estos resultados nos permite indicar que todos los complejos de titanio estudiados en esta tabla son buenos catalizadores para la adición anti-Markovnikov de *p*-toluidina a 1-fenilpropino.

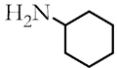
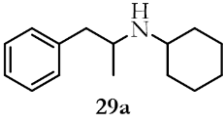
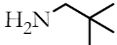
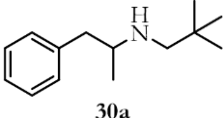
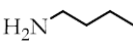
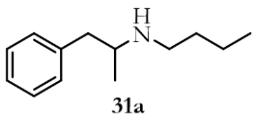
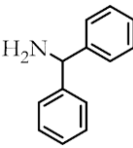
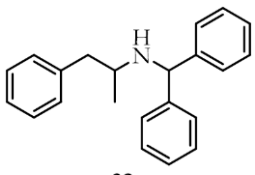
II.1.2.2. Hidroaminación de 1-fenilpropino con aminas aromáticas y alifáticas catalizada por el complejo 6:

A la vista de los resultados obtenidos en el estudio preliminar, se ha investigado el comportamiento catalítico del complejo **6** en la reacción de hidroaminación intermolecular de 1-fenilpropino con aril- y alquilaminas con el fin de determinar cómo afectan los factores estéricos y electrónicos de la amina a la actividad y regioselectividad. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 3 observándose, claramente, que el complejo imido de titanio **6** es un muy buen catalizador para la adición altamente regioselectiva de una variedad amplia de aril- y alquilaminas a 1-fenilpropino.

Tabla 3: Secuencias de reacción de hidroaminación/reducción de 1-fenilpropino y aminas primarias catalizadas por el complejo **6**.



| Entrada | Amina | Productos ^a | Rendimiento, ^b % | Ratio ^c a/b |
|---------|-------|------------------------|-----------------------------|------------------------|
| 1 | | 23a | 91 | 99:1 |
| 2 | | 24a | 83 | 84:16 |
| 3 | | 25a | 93 | >99:1 |
| 4 | | - | - | - |
| 5 | | 26a | 95 | 97:3 |
| 6 | | 27a | 90 | 84:16 |
| 7 | | 28a | 78 | 90:10 |

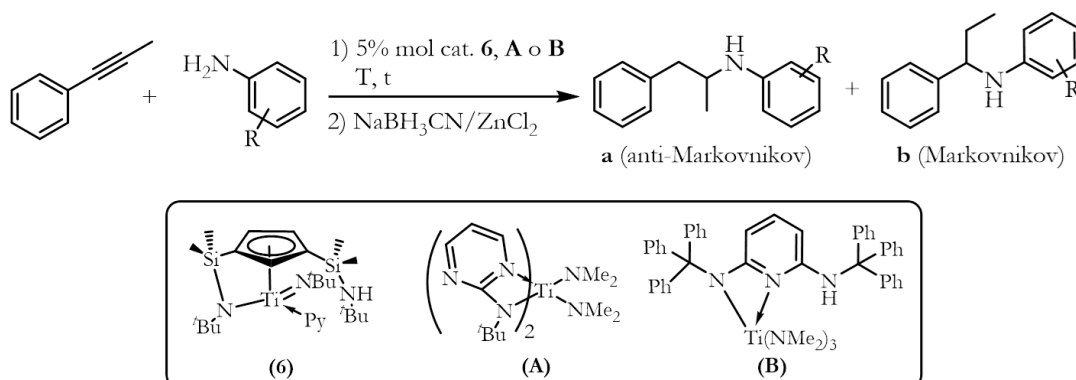
| | | | | |
|----|---|--|----|-------|
| 8 |  |  29a | 88 | 96:4 |
| 9 |  |  30a | 87 | 94:6 |
| 10 |  |  31a | 65 | 77:22 |
| 11 |  |  32a | 92 | >99:1 |

^a Se presenta sólo el regioisómero mayoritario; ^b condiciones de reacción: (1) 1-fenilpropino (1,00 mmol), amina (1,1 mmol), catalizador **6** (0,05 mmol, 5% mol), tolueno (1 mL), 120 °C, 24 h; (2) NaBH₃CN (2,00 mmol), ZnCl₂ (1,00 mmol), MeOH (8 mL), 25 °C, 20 h; los rendimientos son referidos a los productos aislados; ^c el ratio de **a/b** ha sido determinado por análisis CG.

Cuando se utilizan las anilinas con sustituyentes electrodonadores metilo o metoxi como aminas (Tabla 3, entradas 1-3) se obtienen los derivados 2-fenil-1-metiletilamina **23a**, **24a** y **25a** que son aislados con buenos rendimientos ($\geq 83\%$). Además, la regioselectividad es alta favoreciendo la formación del regioisómero anti-Markovnikov ($\geq 99:1$, Tabla 3, entradas 1 y 3), excepto para el sustrato 2,4,6-trimetilanilina, para el cual se obtiene una regioselectividad reducida (Tabla 3, entrada 2).

Resulta de interés comparar este comportamiento con el observado para otros complejos de titanio, de acuerdo con los datos que se pueden encontrar en la bibliografía. De esta forma las tablas 4 y 5 recogen este estudio comparativo, además de lo comentado también anteriormente respecto a los datos de la tabla 2 (apartado II.I.2.1.).

Tabla 4: Estudio comparativo de la actividad y regioselectividad en la secuencia de reacción de hidroaminación/reducción de 1-fenilpropino con derivados anilina catalizada por los complejos **6**, aminopirimidinato de titanio (**A**) y aminopiridinato de titanio (**B**).



| Entrada | Catalizador | R | T, °C | t, h | Rendimiento, % | a/b | Ref. |
|---------|-----------------------|-----------------------|-------|------|----------------|-------|------|
| 1 | 6 ^a | 2,4,6-Me ₃ | 120 | 24 | 83 | 84:16 | - |
| 2 | A ^a | 2,4,6-Me ₃ | 80 | 24 | 93 | >99:1 | [59] |
| 3 | B ^a | 2,4,6-Me ₃ | 80 | 24 | 91 | 96:4 | [64] |
| 4 | 6 ^a | <i>p</i> -OMe | 120 | 24 | 93 | >99:1 | - |
| 5 | A ^a | <i>p</i> -OMe | 80 | 24 | 96 | >99:1 | [59] |
| 6 | 6 ^a | <i>o</i> -Br | 120 | 24 | 95 | 97:3 | - |
| 7 | A ^a | <i>o</i> -Br | 80 | 48 | 59 | 97:3 | [59] |

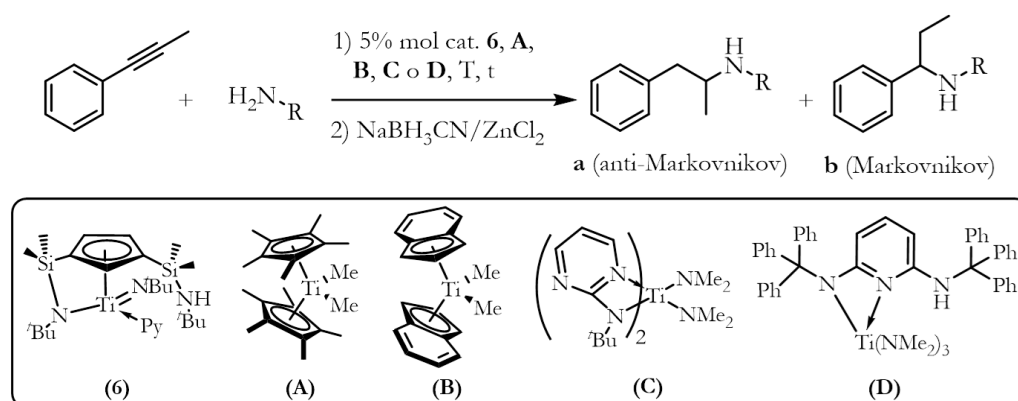
^a Amina/alquino = 1,1:1.

El complejo **6** presenta, en estas condiciones, una actividad y regioselectividad similares a las observadas para los complejos de titanio descritos en la bibliografía (Tabla 2, entradas 2-6; Tabla 4, entradas 4 y 5), excepto en el empleo de la amina 2,4,6-trimetilanilina observándose en este caso un rendimiento y una regioselectividad inferiores (Tabla 4, entradas 1 *vs.* 2 y 3).^[38, 39, 59, 64]

Cuando se usa una anilina con un sustituyente electroattractor (*o*-bromo), la reacción conduce hacia la formación del producto anti-Markovnikov **26a** con muy buen rendimiento (95%) y con buena regioselectividad (97:3, Tabla 3, entrada 5). Este hecho difiere de lo observado para el complejo aminopirimidinato de titanio **A**,^[59] el cual conduce a una velocidad de la reacción de hidroaminación significativamente reducida cuando se usa esta amina, lo que supone que en 48 horas de reacción sólo se obtiene un 59% de rendimiento (Tabla 4, entradas 6 *vs.* 7). Cuando se emplea una anilina con un sustituyente electroceptor en posición *para*, como *p*-trifluorometilanilina, no se observa reacción de hidroaminación (Tabla 3, entrada 4), al contrario de lo que ocurre al emplear el catalizador $[(2,6\text{-}i\text{-Pr}_2\text{C}_6\text{H}_3)\text{NC(Ph)O}]_2\text{Ti(NEt}_2)_2$ para el cual se obtienen buenos resultados,^[68] en la misma reacción.

Por otro lado, la reacción de hidroaminación de 1-fenilpropino con varias alquilaminas (Tabla 3, entradas 6-11) tiene lugar generalmente con buenos rendimientos y regioselectividades, observándose que el producto de adición anti-Markovnikov es el regioisómero mayoritario. Sin embargo como se ha comentado en el apartado de los antecedentes bibliográficos,^[38, 39] la regioselectividad del proceso de hidroaminación disminuye significativamente con la disminución del volumen estérico de la amina (Tabla 5, entradas 1-4 *vs.* 5-7). Así el uso de aminas estéricamente menos demandantes tales como bencilamina, *p*-trifluorometilbencilamina o *n*-butilamina conduce a menores regioselectividades (Tabla 3, entradas 6, 7 y 10). La reacción de hidroaminación de 1-fenilpropino con bencilamina muestra mejor rendimiento pero es menos regioselectiva que la reacción del alquino con *p*-trifluorometilbencilamina (Tabla 3, entradas 6 *vs.* 7), mientras que con *n*-butilamina, el rendimiento y la regioselectividad del proceso se ven bastante reducidos obteniendo unos valores del 65% y 77:22 (**31a/31b**), respectivamente (Tabla 3, entrada 10). No obstante, cabe destacar que del mismo modo que ocurre con las reacciones de hidroaminación catalizadas por el complejo aminopirimidinato **C** (Tabla 5, entrada 4)^[59] y a diferencia de las catalizadas por el complejo bis(indenilo) **B** (Tabla 5, entrada 3),^[39] la reacción de hidroaminación no requiere una adición lenta de la amina a la mezcla de reacción.

Tabla 5: Estudio comparativo de la actividad y regioselectividad en la secuencia de reacción de hidroaminación/reducción de 1-fenilpropino con alquilaminas catalizada por los complejos **6** y algunos de los descritos en la bibliografía.



| Entrada | Catalizador | R | T, °C | t, h | Rendimiento, % | a/b | Ref. |
|---------|-----------------------|--------------------|-------|------|----------------|-------|------|
| 1 | 6 ^a | PhCH ₂ | 120 | 24 | 90 | 84:16 | - |
| 2 | A | PhCH ₂ | 114 | 24 | 94 | 74:26 | [38] |
| 3 | B ^b | PhCH ₂ | 105 | 2 | 76 | 96:4 | [39] |
| 4 | C ^a | PhCH ₂ | 80 | 24 | 86 | 90:10 | [59] |
| 5 | 6 ^a | Ph ₂ CH | 120 | 24 | 92 | >99:1 | - |
| 6 | C ^a | Ph ₂ CH | 80 | 24 | 90 | 99:1 | [59] |
| 7 | D ^a | Ph ₂ CH | 80 | 24 | 94 | 99:1 | [64] |

^a Amina/alquino = 1,1:1.

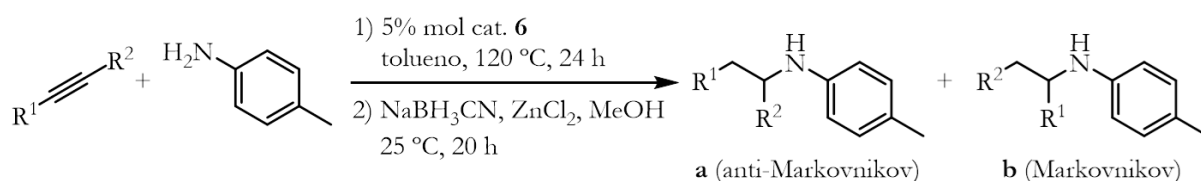
^b Adición lenta de la amina.

El uso de aminas alifáticas estéricamente más demandantes tales como neopentilamina, ciclohexilamina o benzhidrilamina, conduce a los productos de hidroaminación anti-Markovnikov **29a**, **30a** y **32a** con mejores rendimientos, de en torno al 90%, y mejores regioselectividades (Tabla 3, entradas 8, 9 y 11). Finalmente, cabe destacar que el sustrato benzhidrilamina proporciona el resultado más prometedor (Tabla 3, entrada 11) puesto que el producto obtenido **32a** (92% de rendimiento) representa una anfetamina N-protegida, la cual puede ser fácilmente desprotegida bajo condiciones de reducción.^[69] Además, se obtienen un excelente rendimiento y una excelente regioselectividad comparables a lo observado cuando se emplean como sistemas catalíticos, los complejos aminopirimidinato **C**^[59] y aminopiridinato **D**^[64] descritos por el grupo de Doye (Tabla 5, entradas 5-7).

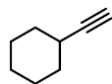
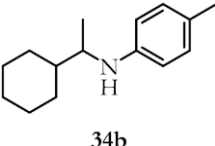

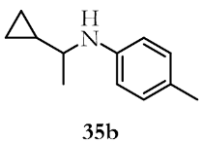
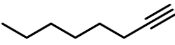
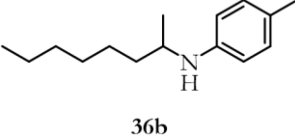

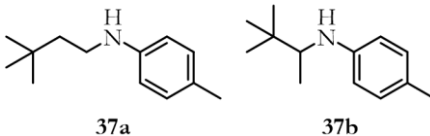
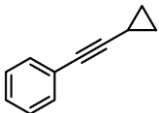
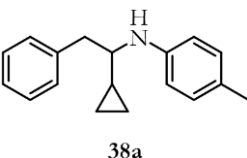
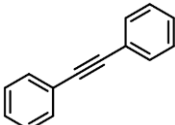
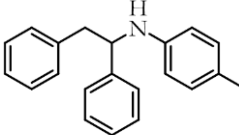
II.1.2.3. Hidroaminación de alquinos internos y terminales con *p*-toluidina catalizada por el complejo 6:

A la vista de los resultados obtenidos en la discusión anterior, resultaba de interés estudiar la reacción de hidroaminación con el complejo **6** utilizando *p*-toluidina como amina y variando la naturaleza electrónica o estérica de los alquinos. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 6. La tabla 7 muestra un estudio comparativo entre el comportamiento encontrado para el complejo **6** y algunos complejos de titanio descritos en la bibliografía. Los resultados cuando se han utilizado aril- y alquilalquinos terminales se incluyen en las entradas 1-6 de la tabla 6.

Tabla 6: Secuencias de reacción de hidroaminación/reducción con alquinos y *p*-toluidina catalizadas por el complejo **6**.



| Entrada | Alquino | Productos ^a | Rendimiento, ^b % | Ratio ^c a/b |
|---------|---------|------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| 1 | | | 82 | 50:50 |
| 2 | | - | - | - |

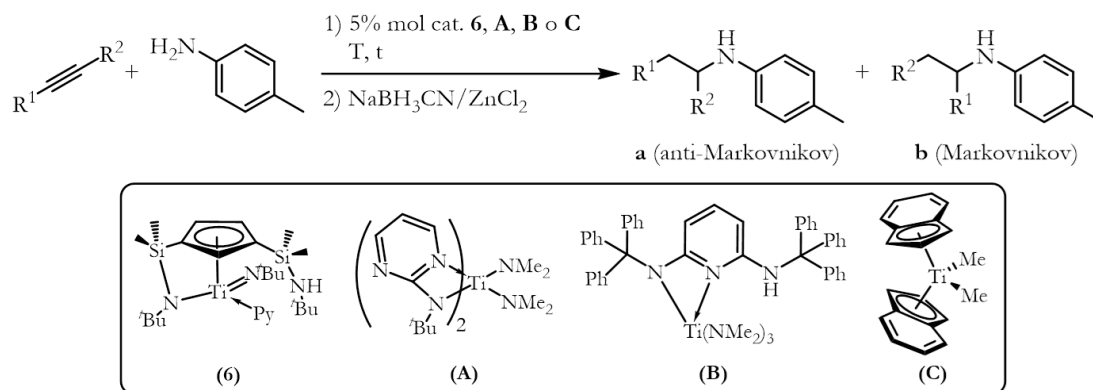
| | | | | |
|---|---|--|----|-------|
| 3 |  |  34b | 93 | 6:94 |
| 4 |  |  35b | 93 | 0:100 |
| 5 |  |  36b | 84 | 8:92 |
| 6 |  |  37a 37b | 85 | 50:50 |
| 7 |  |  38a | 78 | 98:2 |
| 8 |  |  39 | 97 | - |

^a Se presenta sólo el regioisómero mayoritario; ^b condiciones de reacción: (1) alquino (1,00 mmol), *p*-toluidina (1,1 mmol), catalizador **6** (0,05 mmol, 5% mol), tolueno (1 mL), 120 °C, 24 h; (2) NaBH₃CN (2,00 mmol), ZnCl₂ (1,00 mmol), MeOH (8 mL), 25 °C, 20 h; los rendimientos son referidos a los productos aislados; ^c el ratio de **a/b** ha sido determinado por análisis CG.

Como se observa, el complejo **6** no es capaz de catalizar la reacción de adición de *p*-toluidina a *o*-metilfenilacetileno (Tabla 6, entrada 2). Aunque en la bibliografía no se encuentra descrito algún resultado con otro sistema catalítico que nos permita establecer un análisis comparativo, se han descrito buenos resultados al emplear el alquino *p*-metilfenilacetileno en la reacción de hidroaminación.^[59] Este hecho nos hace pensar que la reacción no ha tenido lugar debido a la proximidad del grupo metilo en posición *orto* con la fracción alquino, lo que hace que la entrada de este sustrato al centro de titanio, el cual también presenta un cierto impedimento estérico, sea difícil. El proceso de hidroaminación de un arilalquino rico en electrones, *p*-metoxifenilacetileno, tiene lugar con buen rendimiento (82%) pero no se observa buena regioselectividad, obteniéndose una relación de los productos **33a/33b** de 50:50 (Tabla 6, entrada 1). Este valor de la regioselectividad obtenido es considerablemente pobre en comparación al observado

para el mismo proceso catalizado por el complejo aminopirimidinato de titanio **A**,^[59] para el que se obtiene una mejor regioselectividad (88:12, Tabla 7, entradas 1 vs. 2).

Tabla 7: Estudio comparativo de la actividad y regioselectividad en la secuencia de reacción de hidroaminación/reducción de alquinos terminales e internos con *p*-toluidina catalizada por los complejos **6** y algunos de los descritos en la bibliografía.



| Entrada | Cat. | R ¹ | R ² | T, °C | t, h | Rendimiento, % | a/b | Ref. |
|---------|-----------------------|--|-------------------------------|-------|------|----------------|-------|------|
| 1 | 6 ^a | <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ | H | 120 | 24 | 82 | 50:50 | - |
| 2 | A ^a | <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ | H | 80 | 24 | 85 | 88:12 | [59] |
| 3 | 6 ^a | Cy | H | 120 | 24 | 93 | 6:94 | - |
| 4 | A ^a | Cy | H | 80 | 24 | 92 | 33:67 | [59] |
| 5 | 6 ^a | C ₃ H ₅ | H | 120 | 24 | 93 | 0:100 | - |
| 6 | B ^a | C ₃ H ₅ | H | 80 | 24 | 87 | 3:97 | [64] |
| 7 | 6 ^a | ⁿ Hex | H | 120 | 24 | 84 | 8:92 | - |
| 8 | A ^a | ⁿ Hex | H | 80 | 24 | 85 | 8:92 | [59] |
| 9 | C | ⁿ Hex | H | 105 | 1 | 95 | 20:80 | [39] |
| 10 | 6 ^a | <i>t</i> Bu | H | 120 | 24 | 85 | 50:50 | - |
| 11 | B ^a | <i>t</i> Bu | H | 80 | 24 | 92 | 97:3 | [64] |
| 12 | 6 ^a | Ph | C ₃ H ₅ | 120 | 24 | 78 | 98:2 | - |
| 13 | B ^a | Ph | C ₃ H ₅ | 80 | 24 | 95 | 99:1 | [64] |
| 14 | 6 ^a | Ph | Ph | 120 | 24 | 97 | - | - |
| 15 | A ^a | Ph | Ph | 80 | 24 | 95 | - | [59] |
| 16 | C | Ph | Ph | 105 | 24 | 98 | - | [39] |

^a Amina/alquino = 1,1:1.

Cuando se usan alquilalquinos como sustratos (Tabla 6, entradas 3-6) la regioselectividad que se obtiene se revierte, de forma análoga con los resultados descritos para otros catalizadores de titanio.^[39, 44, 48, 54-56, 58, 59, 64, 70, 71] En estos casos, los productos

de adición Markovnikov se forman preferencialmente con buenos rendimientos y buenas selectividades similares o superiores a los descritos en la bibliografía (Tabla 7, entradas 3 *vs.* 4, 5 *vs.* 6, 7 *vs.* 8 y 9),^[39, 59, 64] excepto cuando se utiliza *tert*-butilacetileno, para el que la regioselectividad es muy pobre con una relación de los productos **37a/37b** del 50:50 (Tabla 6, entrada 6). Este comportamiento difiere con el observado para el complejo aminopiridinato **B**,^[64] para el que se produce la formación del producto de adición anti-Markovnikov como regioisómero mayoritario (Tabla 7, entradas 10 *vs.* 11). Este dato experimental es una muestra de que no existen reglas generales que permitan predecir si la reacción de hidroaminación tiene lugar, en estas condiciones, hacia la formación del producto Markovnikov o del producto anti-Markovnikov. Cabe destacar que cuando se emplea como sustrato el alquino ciclopropilacetileno, la reacción transcurre hacia la formación única del producto Markovnikov (Tabla 6, entrada 4). Por tanto, la regioselectividad obtenida en este proceso es superior a la descrita para el complejo aminopiridinato **B**,^[64] con el que se obtiene un ratio de los productos anti-Markovnikov/Markovnikov de 3:97 (Tabla 7, entradas 5 *vs.* 6).

El proceso de hidroaminación/reducción del alquino interno 2-ciclopropil-1-fenilacetileno muestra un rendimiento modesto (78%) y una selectividad buena (98:2) con el producto de adición anti-Markovnikov **38a** como el regioisómero mayoritario (Tabla 6, entrada 7). Comparando la actividad y regioselectividad de los procesos de hidroaminación de 1-fenilpropino y 2-ciclopropil-1-fenilacetileno con *p*-toluidina catalizados por el complejo **6** (Tabla 3, entrada 1; Tabla 6, entrada 7), se puede observar un comportamiento similar al descrito para el complejo bis(indenilo) **C**,^[39] en donde ambos términos disminuyen al aumentar el tamaño del sustituyente alquilo procedente del alquino ($R = \text{Me} > \text{C}_3\text{H}_5$). Por otro lado, si comparamos el resultado obtenido en este proceso catalizado por el complejo **6** con el descrito para el complejo aminopiridinato **B**,^[64] se observa que el complejo **6** es menos activo, sin embargo, la regioselectividad en ambos casos es similar (Tabla 7, entradas 12 *vs.* 13).

Por último y con el fin de completar el estudio del comportamiento de varios alquinos, se ha usado el complejo imido **6** en la secuencia de hidroaminación/reducción de un alquino interno menos reactivo, el difenilacetileno (Tabla 6, entrada 8). En este caso, la reacción conduce a la formación del producto **39** con muy buen rendimiento (97%), y cuyo valor es comparable a los descritos para los complejos aminopirimidinato **A** (Tabla 7, entradas 14 y 15)^[59] y bis(indenilo) **C** (Tabla 7, entradas 14 y 16).^[39]

II.1.2.4. Caracterización de los productos de hidroaminación:

Con el fin de aislar los productos de hidroaminación obtenidos en el proceso catalítico, el producto bruto de la reacción se ha separado por cromatografía en columna. Para optimizar la separación de los componentes y, por tanto, elegir una mezcla de disolventes de polaridad adecuada como fase móvil, primero se ha realizado una cromatografía en capa fina de la muestra a separar. Así se ha podido separar el

componente que tenga mayor R_f y una vez recogido, se aumenta poco a poco la polaridad para poder ir separando los componentes más polares. El valor R_f consiste en la relación entre las distancias recorridas por el soluto y por el eluyente desde el origen de la placa ($R_f = \text{distancia recorrida por el compuesto (X)} / \text{distancia recorrida por el eluyente (Y)}$) y tiene un valor constante para cada compuesto en unas condiciones cromatográficas determinadas. Generalmente, el valor R_f para la amina anti-Markovnikov (**a**) es menor que para la amina Markovnikov (**b**), con lo que la primera es más polar que la segunda (Figura 4).

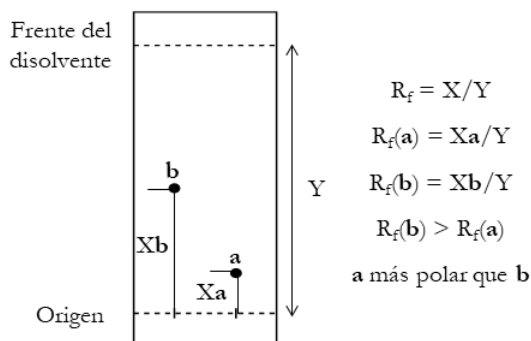


Figura 4: Valor R_f para las aminas anti-Markovnikov (**a**) y Markovnikov (**b**).

Los productos de hidroaminación, una vez aislados tras separar el bruto de la reacción por cromatografía en columna, han sido identificados y caracterizados principalmente por RMN- ^1H y ^{13}C . Los productos **23a**,^[38] **24a**,^[59] **25a**,^[72] **26a**,^[59] **27a**,^[38] **27b**,^[38] **31a**,^[73, 74] **31b**,^[73, 74] **32a**,^[59] **33a**,^[59] **33b**,^[75] **34b**,^[59] **35b**,^[64] **36b**,^[39] **37a**,^[64] **38a**,^[39] y **39**,^[39] ya han sido descritos en la bibliografía con lo que sólo ha sido necesario su identificación por RMN- ^1H y ^{13}C , mientras que para los productos **28a**, **30a** y **37b**, al no estar descritos en la bibliografía, y el producto **29a**, debido a que su caracterización descrita en la bibliografía es incompleta,^[45] se ha completado la caracterización por espectroscopía de RMN mediante la aplicación de los experimentos bidimensionales tales como HMBC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, HMQC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y COSY así como también la aplicación del experimento DEPT o APT. Además, para el compuesto **28a** se ha realizado el experimento de RMN- ^{19}F .

Los datos de RMN- ^1H y ^{13}C de todos los productos de hidroaminación aislados están reflejados en la parte experimental (Capítulo 4), junto también con el valor R_f anteriormente explicado para cada uno de ellos. Además, los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C de todos los productos aislados se muestran en el apéndice (apartado 2). No obstante, en las tablas 8, 9, 10 y 11 se recogen los desplazamientos químicos de las resonancias encontradas en RMN- ^1H y ^{13}C , así como las asignaciones realizadas para cada una de las aminas no descritas en la bibliografía **28a**, **29a**,^[45] **30a** y **37b**, respectivamente. A continuación, se explicará la caracterización por RMN de las aminas anteriormente citadas.

Tabla 8: Desplazamientos químicos de las resonancias observadas en RMN-¹H y ¹³C de N-(2-fenil-1-metiletil)-4-trifluorometilbencilamina **28a**.

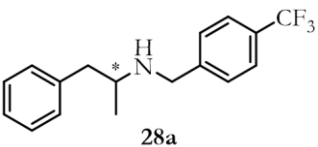
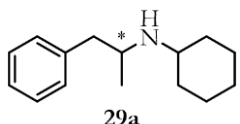
|  28a | | |
|--|---|---|
| ppm | RMN- ¹ H (CDCl ₃) | RMN- ¹³ C (CDCl ₃) |
| CH₃-CH | 1,11 (3H, d, <i>J</i> = 6,2 Hz) | 20,2 |
| CH-NH-CH₂ | 1,59 (1H, sa) | - |
| C₆H₅-CH₂-CH | 2,68 (1H, dd, <i>J</i> = 13,4, 6,2 Hz) 2,75 (1H, dd, <i>J</i> = 13,4, 7,2 Hz) | 43,6 |
| CH₂-CH(CH₃)-NH | 2,93 (1H, sext, <i>J</i> = 6,3 Hz) | 53,7 |
| NH-CH₂-(<i>p</i>-CF₃C₆H₄) | 3,79 (1H, d, <i>J</i> = 13,9 Hz) 3,90 (1H, d, <i>J</i> = 13,9 Hz) | 50,7 |
| CH₂-(<i>p</i>-CF₃C₆H₄) | <u><i>p</i>-CF₃C₆H₄:</u> 7,27-7,34 (2H _o , m) 7,53 (2H _m , d, <i>J</i> = 8,0 Hz) <u><i>p</i>-CF₃C₆H₄:</u> - | <u><i>p</i>-CF₃C₆H₄:</u> 129,0 (<i>C</i> _{ipso} -CF ₃ , q, ² <i>J</i> _{C-F} = 32,3 Hz) 144,7 (<i>C</i> _{ipso} -CH ₂) 128,1 (CH _o) 125,2 (CH _m , q, ³ <i>J</i> _{C-F} = 3,7 Hz) <u><i>p</i>-CF₃C₆H₄:</u> 122,0 (q, ¹ <i>J</i> _{C-F} = 272,0 Hz) |
| C₆H₅-CH₂ | 7,17 (2H _o , d, <i>J</i> = 7,0 Hz) 7,23 (1H _p , t, <i>J</i> = 7,3 Hz) 7,27-7,34 (2H _m , m) | 139,2 (<i>C</i> _{ipso} -CH ₂) 129,3 (CH _o) 126,3 (CH _p) 128,4 (CH _m) |

Tabla 9: Desplazamientos químicos de las resonancias observadas en RMN-¹H y ¹³C de 2-ciclohexilamino-1-fenilpropano **29a**.

|  29a | | |
|--|--|--|
| ppm | RMN- ¹ H (CDCl ₃) | RMN- ¹³ C (CDCl ₃) |
| CH₃-CH | 1,03 (3H, d, <i>J</i> = 6,2 Hz) | 20,9 |
| CH-NH-CH₂ | ≈1,31 (1H, sa) | - |
| C₆H₅-CH₂-CH | 2,57 (1H, dd, <i>J</i> = 13,4, 6,9 Hz) 2,74 (1H, dd, <i>J</i> = 13,3, 6,5 Hz) | 43,9 |
| CH₂-CH(CH₃)-NH | 3,07 (1H, sext, <i>J</i> = 6,4 Hz) | 50,8 |
| C₆H₁₁ (Cy) | 0,84-0,96 (Cy ₆ , 1H, m) 0,98-1,09 (Cy ₂ , 1H, m) 1,09-1,18 (Cy ₄ , 1H, m) 1,19-1,32 (Cy ₃ y Cy ₅ , 2H, m) 1,54-1,73 (Cy ₃ , Cy ₄ y Cy ₅ , 3H, m) 1,78-1,91 (Cy ₂ y Cy ₆ , 2H, m) | 25,1 (Cy ₃ o Cy ₅ , CH ₂) 25,2 (Cy ₃ o Cy ₅ , CH ₂) 26,1 (Cy ₄ , CH ₂) 33,5 (Cy ₆ , CH ₂) 34,5 (Cy ₂ , CH ₂) 53,4 (Cy ₁ , CH) |

| | | |
|--|--|---|
| | 2,48-2,55 (C _{y1} , 1H, m) | |
| C₆H₅-CH₂ | 7,16-7,22 (2H _o y 1H _p , m) 7,28 (2H _m , t, <i>J</i> = 7,6 Hz) | 139,6 (C _{ipso} -CH ₂) 126,0 (CH _p) 129,2 (CH _o) 128,2 (CH _m) |

Tabla 10: Desplazamientos químicos de las resonancias observadas en RMN-¹H y -¹³C de 1-fenil-2-neopentilaminopropano **30a**.

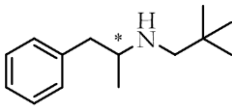
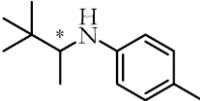
| | | |
|--|--|---|
| |  30a | |
| ppm | RMN- ¹ H (CDCl ₃) | RMN- ¹³ C (CDCl ₃) |
| NH-CH ₂ -C(CH ₃) ₃ | 0,84 (9H, s) | 27,7/31,3 (C _{cuat}) |
| CH ₃ -CH | 1,04 (3H, d, <i>J</i> = 6,2 Hz) | 20,4 |
| NH-CH ₂ -C(CH ₃) ₃ | 1,19 (1H, sa) | - |
| NH-CH ₂ -C(CH ₃) ₃ | 2,26 (1H, d, <i>J</i> = 11,1 Hz) 2,43 (1H, d, <i>J</i> = 11,1 Hz) | 59,9 |
| C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH | 2,60 (1H, dd, <i>J</i> = 13,2, 6,4 Hz) 2,74 (1H, dd, <i>J</i> = 13,2, 6,9 Hz) | 43,6 |
| CH ₂ -CH(CH ₃)-NH | 2,82 (1H, sext, <i>J</i> = 6,3 Hz) | 55,8 |
| C₆H₅-CH₂ | 7,18-7,23 (2H _o y 1H _p , m) 7,29 (2H _m , t, <i>J</i> = 7,6 Hz) | 139,8 (C _{ipso} -CH ₂) 126,0 (CH _p) 129,3 (CH _o) 128,2 (CH _m) |

Tabla 11: Desplazamientos químicos de las resonancias observadas en RMN-¹H y -¹³C de 4-metil-N-(1,2,2-trimetilpropil)anilina **37b**.

| | | |
|---|---|--|
| |  37b | |
| ppm | RMN- ¹ H (CDCl ₃) | RMN- ¹³ C (CDCl ₃) |
| CH-C(CH ₃) ₃ | 0,96 (9H, s) | 26,5/34,8 (C _{cuat}) |
| CH ₃ -CH | 1,08 (3H, d, <i>J</i> = 6,6 Hz) | 15,8 |
| CH ₃ -CH | 3,19 (1H, q, <i>J</i> = 6,5 Hz) | 57,7 |
| CH-NH-(<i>p</i> -MeC ₆ H ₄) | 3,24 (1H, sa) | - |
| CH-NH-(<i>p</i> -MeC ₆ H ₄) | <u><i>p</i>-MeC₆H₄</u> : 2,23 (3H, s) <u><i>p</i>-MeC₆H₄</u> : 6,52 (2H _o , d, <i>J</i> = 8,3 Hz) | <u><i>p</i>-MeC₆H₄</u> : 20,2 <u><i>p</i>-MeC₆H₄</u> : 125,7 (C _{ipso} -CH ₃) 146,3 (C _{ipso} -NH) 113,2 (CH _o) |

| | | |
|--|--|--------------------------|
| | 6,96 (2H _m , d, J = 8,0 Hz) | 129,7 (CH _m) |
|--|--|--------------------------|

II.I.2.4.A. Espectroscopía de RMN:

Las aminas **28a**, **29a** y **30a** presentan la misma estructura anti-Markovnikov Ph-CH₂-CH(CH₃)-NH-R donde el grupo R varía en función de la amina empleada en el proceso de hidroaminación. Además, todas ellas presentan un centro estereogénico en el grupo metino con lo que los protones del grupo metileno son diastereotópicos. Por tanto, en los espectros de RMN-¹H y -¹³C aparece una serie de señales comunes. Se observan a campo alto y medio, un doblete (¹H) y una resonancia (¹³C) para el grupo metilo, un singlete ancho (¹H) para el grupo amino, dos dobletes de dobletes (¹H) y una resonancia (¹³C) para el grupo metileno unido al grupo metino y un sextuplete aparente (¹H) y una resonancia (¹³C) para el grupo metino el cual sufre acoplamiento con los protones de los grupos metilo y metileno. A campo bajo se observa un sistema de espín AA'BB'C para el grupo fenilo, en lugar de un sistema de espín ABCDE, debido al giro rápido del enlace C-C a escala de tiempos de RMN. Se observa, por tanto, un doblete para H_o, un triplete aparente para H_m y un triplete para H_p (¹H) y cuatro resonancias (¹³C). El resto de señales variará en función del grupo R unido al grupo amino y las cuales se comentarán a continuación:

- ✓ **N-(2-Fenil-1-metiletil)-4-trifluorometilbencilamina 28a:** Se observan, dos dobletes (¹H) y una resonancia (¹³C) para el grupo metileno unido al grupo amino y un sistema de espín AA'MM' (en lugar de un sistema ABCD), generando dos dobletes (¹H) y cinco resonancias (¹³C) para el sistema fenilo. Cabe destacar que debido a la presencia de tres átomos de flúor, los cuales presentan una abundancia isotópica elevada, en el espectro de RMN-¹³C se observa el desdoblamiento de tres señales como consecuencia de los acoplamientos ¹J_{C-F}, ²J_{C-F} y ³J_{C-F} como se refleja en la figura 5 y cuyas constantes de acoplamiento son similares a las encontradas para la amina N-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}-4-metilanilina descrita en la bibliografía.^[59] Además, el valor de desplazamiento químico en RMN-¹⁹F es -62,9 ppm y, por tanto, similar al descrito para la amina anteriormente citada.^[59]

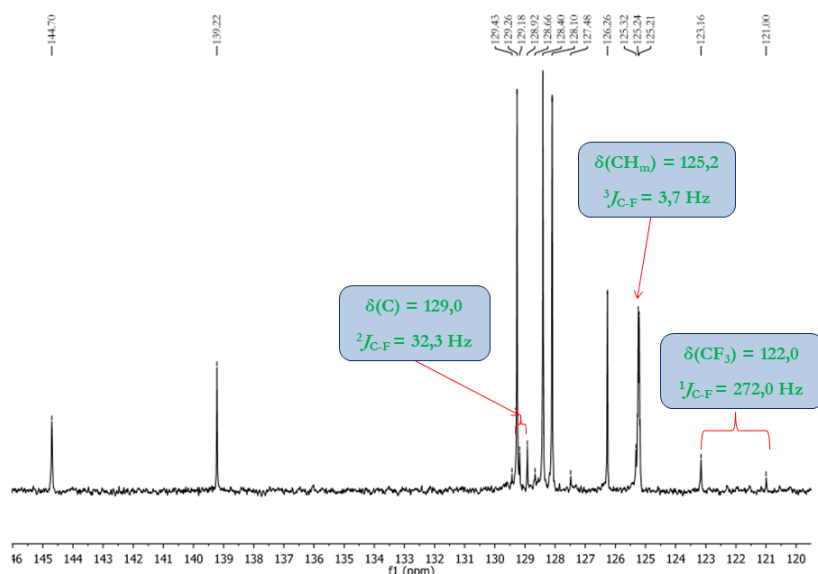


Figura 5: Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3) a campo bajo de la amina **28a**.

- ✓ **2-Ciclohexilamino-1-fenilpropano 29a:** La presencia del centro estereogénico en el grupo metino hace que, además, los protones de los grupos metileno del anillo ciclohexilo sean diastereotópicos. Por tanto, se observa a campo alto y medio, un sistema de siete multipletes de intensidad 1:1:1:2:3:2:1 (^1H) y seis resonancias (^{13}C). La asignación de los desplazamientos químicos observados en RMN- ^1H y ^{13}C para los cinco grupos metileno y el grupo metino del grupo ciclohexilo se ha podido realizar por medio de los experimentos HMQC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y COSY. Con el primero, se observa la asignación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ por acoplamiento directo (Figura 6).

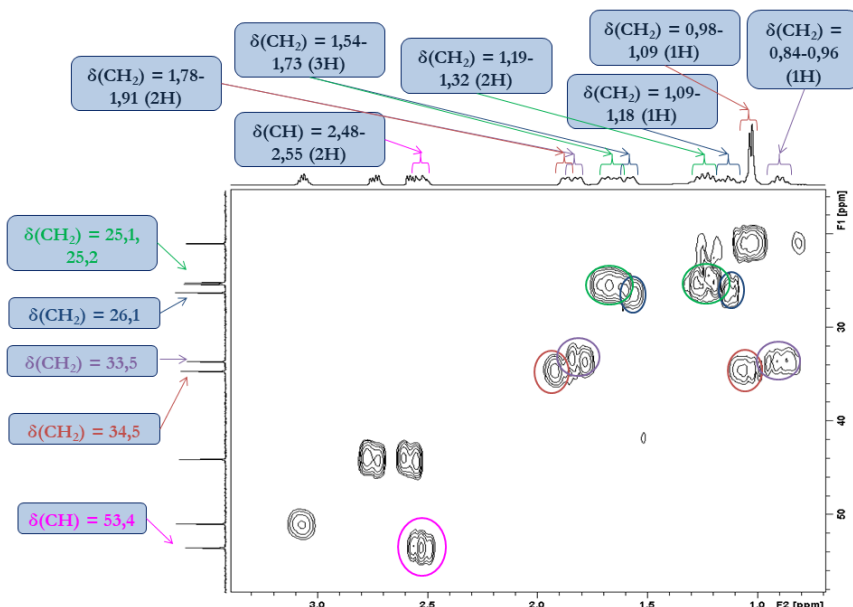


Figura 6: Experimento bidimensional heteronuclear HMQC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3) de la amina **29a**. Nota: Los colores corresponden a los $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ de un grupo metino o metileno.

Mientras que con el segundo, se observa la correlación protón-protón de grupos metileno y metino contiguos (Figura 7).

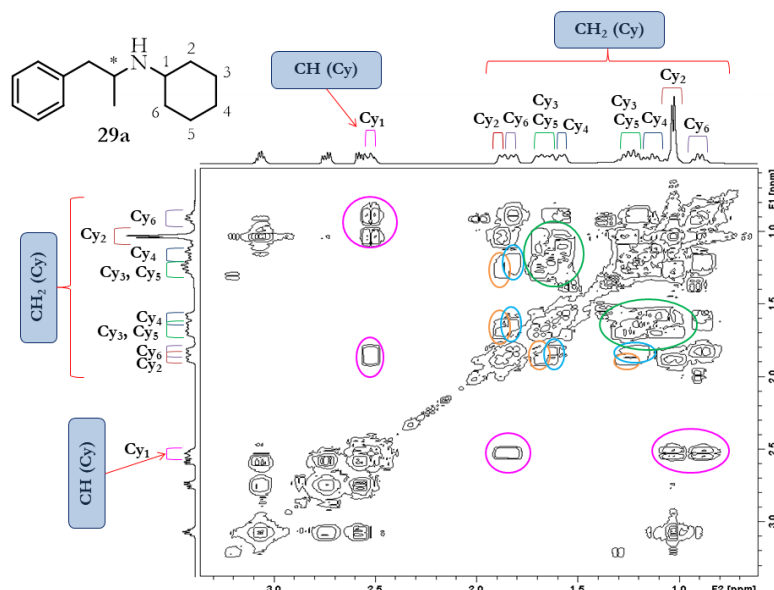


Figura 7: Experimento bidimensional COSY (CDCl_3) de la amina **29a**. Nota: Los colores mostrados en los espectros de RMN- ^1H corresponden a los ^1H de un grupo metino o metileno.

- ✓ 1-Fenil-2-neopentilaminopropano 30a: Debido a la presencia del grupo neopentilo unido al grupo amino y teniendo en cuenta la presencia del centro estereogénico en el grupo metino, haciendo que además los protones del grupo metileno del neopentilo sean diastereotópicos, a campo alto y medio se observan un singlete (^1H) y dos resonancias (^{13}C) para el grupo *terc*-butilo y dos dobles (^1H) y una resonancia (^{13}C) para el grupo metileno unido al grupo *terc*-butilo.

Por otro lado, el regioisómero Markovnikov 4-metil-N-(1,2,2-trimetilpropil)anilina **37b** presenta un centro estereogénico en el grupo metino. En consecuencia, en los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C se observan a campo alto y medio, un singlete (^1H) y dos resonancias (^{13}C) para el grupo *terc*-butilo, un doblete (^1H) y una resonancia (^{13}C) para el grupo metilo, un singlete (^1H) y una resonancia (^{13}C) para el grupo metilo del arilo, un cuádruplete (^1H) y una resonancia (^{13}C) para el grupo metino que sufre acoplamiento con los tres protones del grupo metilo y un singlete ancho (^1H) para el grupo amino. Mientras, a campo bajo y como ocurre con la amina **28a**, se observa un sistema de espín AA'BB' para el grupo fenilo (en lugar de un sistema ABCD por la presencia del centro estereogénico) y, por tanto, dos dobles (^1H) de intensidad 2:2 y cuatro resonancias (^{13}C).

Como se ha comentado anteriormente, para la asignación de los desplazamientos químicos de las resonancias observadas en RMN- ^1H y ^{13}C ha sido necesaria la aplicación de los experimentos bidimensionales HMBC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, HMQC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y COSY así como también el espectro APT o bien el espectro DEPT. A continuación, se comentarán cada uno de los experimentos:

- ✓ APT: A través de él se ha podido diferenciar las resonancias debidas a los átomos de carbono de grupos metilo y metino de las debidas a los átomos de carbono de grupos metileno y cuaternario.

- ✓ **DEPT**: Ha permitido asignar las resonancias debidas a átomos de carbono cuaternario en el espectro de RMN- ^{13}C al no observarse dichas resonancias en el espectro.
- ✓ **HMQC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** : Con este experimento bidimensional se ha realizado la asignación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ por acoplamiento directo de todos los grupos.
- ✓ **HMBC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** : Ha permitido, por un lado, asignar la estructura $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ de las aminas **28a**, **29a** y **30a** (Figura 8A), así como también la estructura $^t\text{Bu}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ de la amina **37b** (Figura 8B).

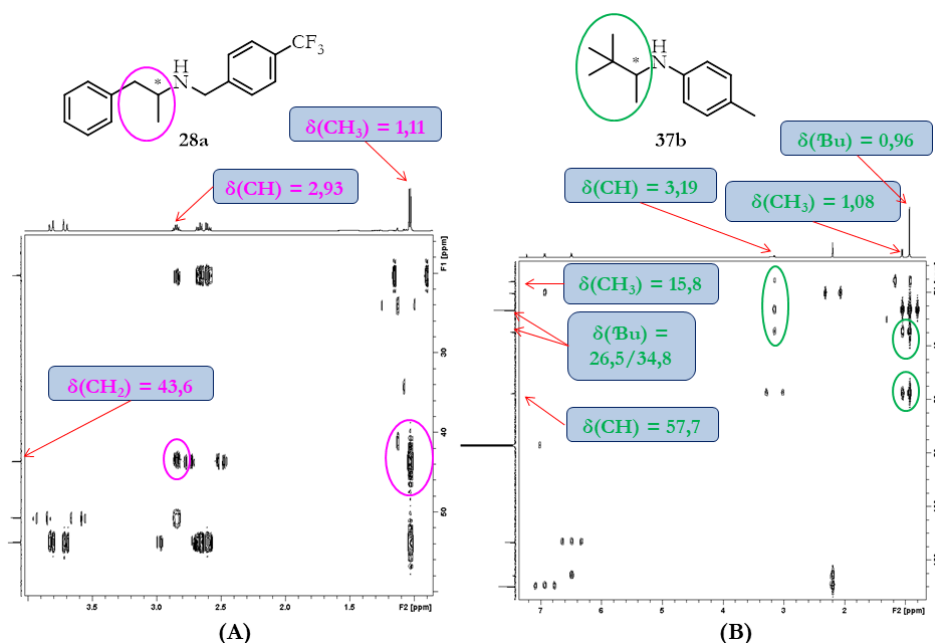


Figura 8: Experimentos bidimensionales HMBC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3) de las aminas **28a** (A) y **37b** (B).

Por otro lado, se han asignado las resonancias correspondientes a los átomos C_{ipso} y CH de los grupos fenilo (en la figura 9 se muestra un ejemplo).

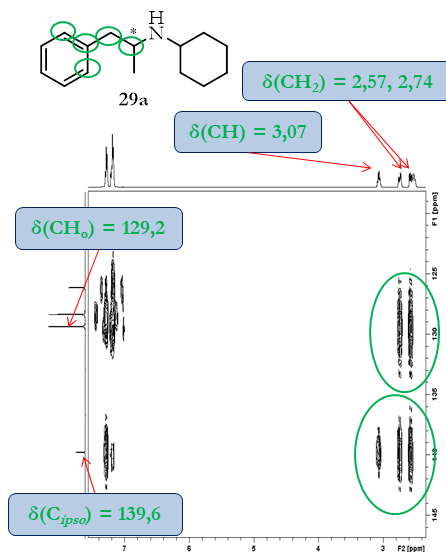


Figura 9: Experimento bidimensional HMBC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3) de la amina **29a**.

- ✓ COSY: A través de este experimento se ha podido confirmar si tiene lugar la formación de la amina de adición anti-Markovnikov o bien de adición Markovnikov (Figura 10).

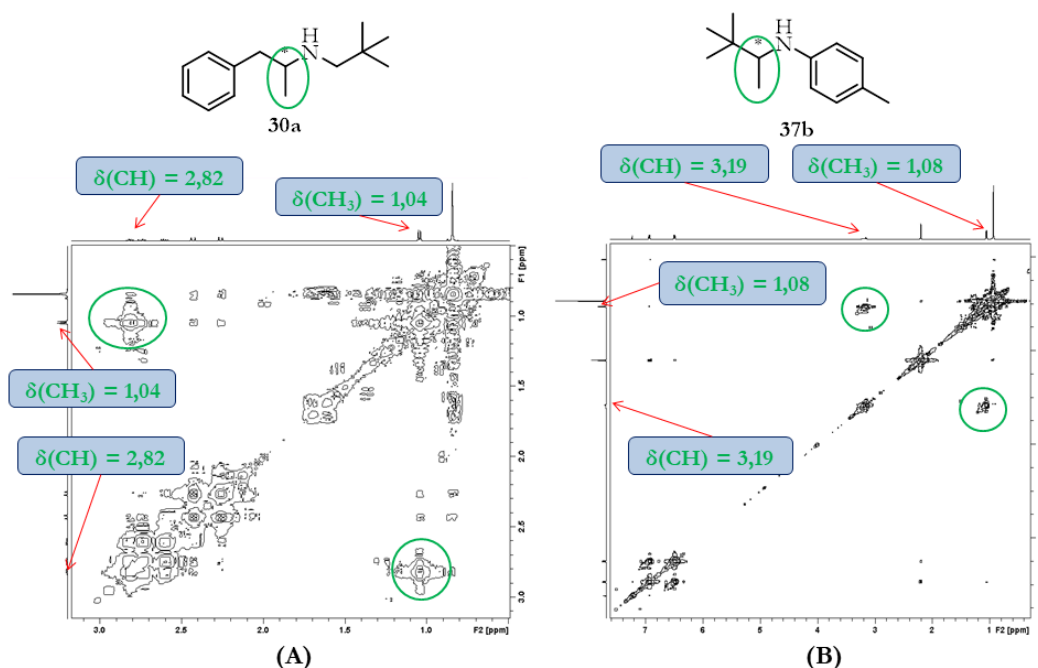


Figura 10: Experimentos bidimensionales COSY (CDCl_3) de las aminas **30a** (A) y **37b** (B).

Así, para las aminas anti-Markovnikov **28a**, **29a** y **30a** se observa la correlación del doblete correspondiente al grupo metilo y del sextuplete aparente correspondiente al protón del grupo metino, determinando de este modo la unión $\text{CH}_3\text{-CH}$ (Figura 10A), en lugar de una unión $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ o $\text{CH}_2\text{-CH}$ correspondiente a un posible regioisómero Markovnikov. Mientras para el regioisómero Markovnikov **37b**, se encuentran presentes dos señales que correlacionan el doblete correspondiente al grupo metilo con el cuadruplete correspondiente al protón del grupo metino, confirmando así la unión $\text{CH}_3\text{-CH}$ en lugar de un enlace $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ que correspondería a una amina anti-Markovnikov (Figura 10B).

PARTE II: ESTUDIOS CINÉTICOS Y MECANÍSTICOS PARA LA HIDROAMINACIÓN INTERMOLECULAR DE ALQUINOS.

A lo largo de este capítulo se ha discutido el comportamiento que los complejos de geometría forzada de titanio y zirconio **3**, **6** y **22** presentan en las reacciones de hidroaminación intermolecular de alquinos con aminas primarias, analizando la actividad y regioselectividad de estos procesos. Se ha observado que el complejo imido de titanio **6** es con diferencia más reactivo y regioselectivo que los derivados de zirconio **3** y **22**. Para completar el estudio catalítico, es importante conocer el mecanismo por el que transcurren estas reacciones, ya que sirve de gran utilidad a la hora de introducir modificaciones que mejoren la actividad y regioselectividad del catalizador. Esto nos lleva al último objetivo propuesto para este trabajo de investigación, el cual se discutirá en esta segunda parte del capítulo. Se presenta una serie de estudios cinéticos del proceso catalítico anteriormente citado, lo que nos llevará a un intento de determinación del mecanismo. Se ha elegido el complejo de titanio **6** para llevar a cabo este estudio.

Esta segunda parte se inicia con una revisión de los mecanismos más frecuentes por los que pueden transcurrir las reacciones catalizadas por los complejos de metales del grupo 4, comentándose las aportaciones más significativas encontradas en la bibliografía. El apartado se completa con la presentación y discusión de los resultados de los estudios cinéticos realizados, y en base a ello se intentará proponer el posible mecanismo de la reacción.

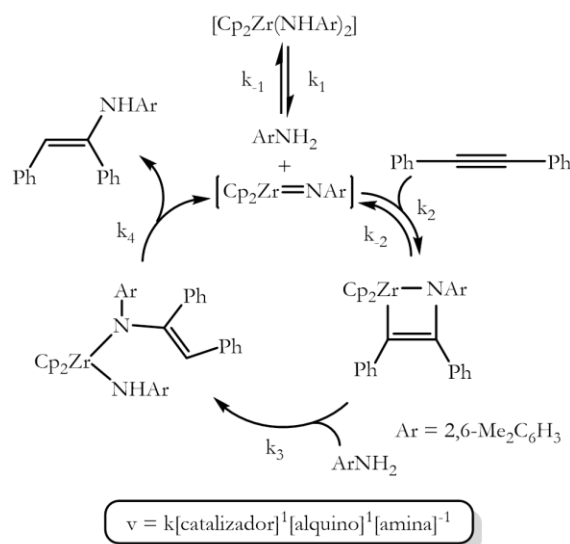
II.II.1. Antecedentes bibliográficos. Mecanismos de reacción de hidroaminación intermolecular catalizada por los complejos de metales del grupo 4

Como se ha comentado en el capítulo de introducción general (apartado II), al presentar el proceso de hidroaminación una barrera de activación alta, se requiere bien una activación del enlace insaturado C-C para disminuir la densidad electrónica o bien una activación del enlace σ N-H aumentando así la nucleofilia.^[1, 2, 4, 5, 8, 10-14] Estos modos de activación de los sustratos han surgido en función de la naturaleza del elemento metálico que forma el catalizador implicado en el ciclo catalítico. De esta forma, en los catalizadores de metales de los grupos 1-5^[1, 2, 4, 5, 8, 10, 11, 13, 14] se produce una activación de la amina mediante una rápida protonólisis conduciendo a la formación de un complejo metal amido (o imido), el cual puede reaccionar a través de un mecanismo de cicloadición $[2\pi+2\pi]$ o de inserción para dar finalmente el producto de hidroaminación.

A continuación, se explicarán los dos mecanismos que pueden sufrir los catalizadores de metales del grupo 4^[3, 8, 10, 11, 24] los cuales, como ya se ha comentado, se diferencian en el tipo de reacción elemental en el que se forma el enlace C-N.

II.II.1.1. Hidroaminación intermolecular por cicloadición [2+2] de alquinos sobre complejos metal imido:

Este mecanismo es el que comúnmente se ha aceptado para las reacciones de hidroaminación de alquinos y alenos catalizadas por complejos de metales del grupo 4 y además, ocurre a través del complejo metal imido el cual se considera la especie catalíticamente activa.^[3, 8, 10, 11, 24] Dicho mecanismo fue inicialmente investigado a fondo por medio de estudios cinéticos y mecanísticos realizados por el grupo de Bergman en 1992.^[31, 76-78] Se estudió la adición de 2,6-dimetilanilina a difenilacetileno catalizada por el complejo $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{NH}(2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3))_2]$ a 95 °C indicando que la reacción es de primer orden en la concentración del catalizador y del alquino, y de primer orden inverso en la concentración de la amina ($v \approx k[\text{catalizador}]^1[\text{alquino}]^1[\text{amina}]^{-1}$). Por ello, se propuso el ciclo catalítico reflejado en el esquema 13, el cual se encuentra implicado el complejo imido $[\text{Cp}_2\text{Zr}=\text{NAr}]$ ($\text{Ar} = 2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$) como especie catalíticamente activa.



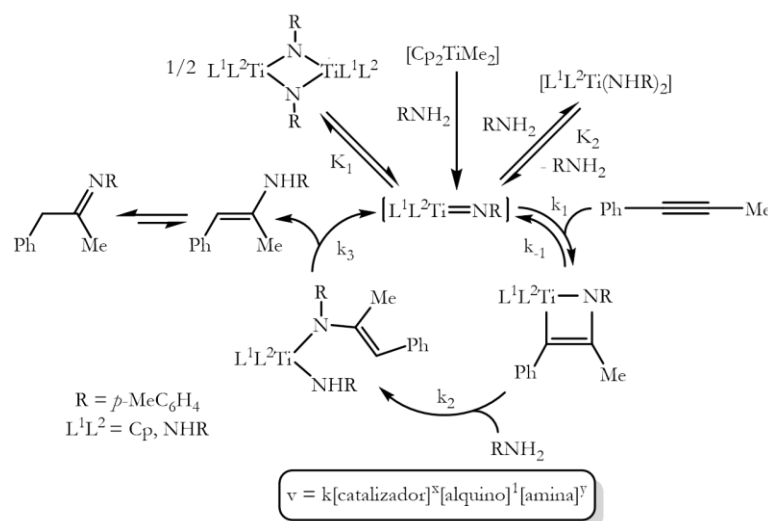
Esquema 13: Ciclo catalítico propuesto por Bergman para la adición de 2,6-dimetilanilina a difenilacetileno catalizada por el complejo $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{NHAr})_2]$.^[31]

Dicho complejo imido se forma a través de una α -eliminación de la amina (k_1), reversible y determinante de la velocidad de reacción, procedente del complejo de partida $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{NHAr})_2]$. Una vez se ha formado, el derivado imido puede reaccionar tanto con el alquino (k_2) como con la amina (k_{-1}), regenerando en este último caso el complejo bis(amido) de partida. La reacción del derivado imido con el alquino transcurre a través de una cicloadición [2+2] del alquino al enlace $\text{Zr}=\text{N}$ conduciendo al complejo azazirconociclobuteno (k_2), el cual sufre una rápida protonación por la amina al enlace $\text{Zr}-\text{C}$ dando lugar al complejo enamido amido (k_3). Finalmente, la α -eliminación de la enamina regenera la especie catalíticamente activa (k_4).

El hecho de que la reacción sea de primer orden inverso a la concentración de la amina implica que no es deseable tener excesos de amina en el medio de reacción por lo que se requieren adiciones de amina en soluciones altamente diluidas. Como ya se ha

comentado en la primera parte, una de las desventajas que presenta el complejo bis(amido) es el hecho de que aquellas aminas que son estéricamente menos demandantes que 2,6-dimetilanilina no pueden reaccionar con alquinos o alenos. Esto se debe al hecho de que en esos casos tiene lugar una reacción irreversible del complejo imido de zirconio $[\text{Cp}_2\text{Zr}=\text{NR}]$ dando lugar al dímero catalíticamente inactivo $[\text{Cp}_2\text{Zr}=\text{NR}]_2$. Esta dimerización tendrá lugar fácilmente si el sustituyente R es más pequeño que el grupo 2,6-dimetilfenilo. Además, hay que tener en cuenta que la α -eliminación de la amina procedente del complejo bis(amido) precursor se encuentra facilitada por el impedimento estérico de la amina.

Más adelante, a partir de las investigaciones mecanísticas^[37] y cinéticas^[79] realizadas por Bergman y Doye, respectivamente, se propuso otro mecanismo de cicloadición [2+2] para el complejo $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$, el cual constituye el primer ejemplo de catalizador de titanio de hidroaminación intermolecular de alquinos (Esquema 14).



Esquema 14: Ciclo catalítico propuesto por Doye para la adición de *p*-toluidina a 1-fenilpropino catalizada por el complejo $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$.^[79]

Los estudios cinéticos en la adición de *p*-toluidina a 1-fenilpropino catalizada por el derivado titanoceno realizados por el grupo de Doye,^[79] revelaron que la reacción es de primer orden en la concentración del alquino. Sin embargo, la dependencia de la concentración del catalizador y de la amina en la velocidad de reacción es mucho más compleja ($v \approx k[\text{catalizador}]^x[\text{alquino}]^1[\text{amina}]^y$) observando principalmente dos aspectos:

1. Existe un equilibrio reversible entre la especie catalíticamente activa $[\text{L}^1\text{L}^2\text{Ti}=\text{NR}]$ y el dímero catalíticamente inactivo (K_1). Dicho equilibrio es el responsable de que no se observe una relación lineal entre la concentración del catalizador y la velocidad de reacción observada (el orden de la concentración del catalizador es distinto de uno).
2. El equilibrio entre los complejos imido (especie activa) y bis(amido) $[\text{L}^1\text{L}^2\text{Ti}(\text{NHR})_2]$ favorece fuertemente el complejo bis(amido) ($K_2 \gg 1$) y la

protonación del derivado azametalaciclobuteno es lenta comparada con la cicloreversión ($k_{-1} \gg k_2$) y, por tanto, contrario a lo observado por Bergman para el complejo zirconoceno bis(amido)^[31] siendo rápido, en este caso, el paso de la protonólisis. Dichos factores son los responsables de la curva observada en la representación de la constante de velocidad de reacción observada (k_{obs}) frente a la concentración de la amina, la cual indica que la reacción no es independiente de la concentración de la amina.

Dichas interpretaciones del estudio cinético fueron apoyadas fuertemente por los cálculos DFT (Density Functional Theory) realizados por Bergman y Straub.^[60]

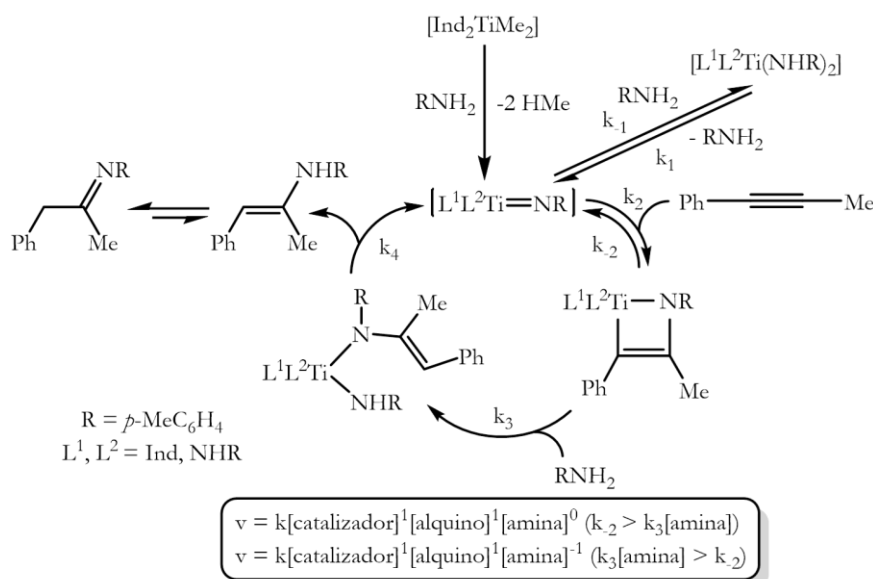
Por otro lado, aunque se propuso que el mecanismo de hidroaminación catalizada por el complejo titanoceno implica la formación del complejo imido de titanio, este compuesto nunca se observa directamente bajo las condiciones catalíticas en la mezcla de reacción. Cabe destacar que se forma ciclopentadieno libre en la reacción y que dicho proceso requiere un cierto periodo de inducción hasta que la especie catalíticamente activa se genera a partir del precatalizador. Investigaciones acerca de este periodo de iniciación realizadas por Bergman,^[37] revelaron la formación de un complejo semi-sandwich amido imido de titanio a partir del complejo titanoceno $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ y 2,6-dimetilanilina, el cual puede ser aislado como el aducto piridina (Esquema 4, apartado II.I.1.2.). Dicho complejo imido es un catalizador altamente efectivo en la reacción de hidroaminación de alquinos y alenos y no muestra el periodo de inducción inicial observado para el derivado titanoceno. Todo ello hizo que se propusiera el complejo monociclopentadienilo amido imido de titanio como la especie catalíticamente activa.

El mecanismo mostrado en el esquema 14^[79] permite entender dos aspectos de la actividad del titanoceno, los cuales se han comentado previamente en el apartado II.I.1.2.:

1. Por un lado, el hecho de que las aminas estéricamente demandantes sean mejores sustratos para la reacción de hidroaminación intermolecular de alquinos catalizada por $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ que las aminas estéricamente menos obstaculizadas, como consecuencia del equilibrio desfavorable (K_1 , K_2) entre el complejo imido, el dímero y el complejo bis(amido) para las aminas estéricamente menos demandantes, el cual resulta en una disminución de la velocidad de la reacción de hidroaminación.
2. El uso de ligandos más grandes en el entorno de titanio (por ejemplo, el ligando Cp^* ^[38] o el ligando indenilo^[39]) debe influenciar de manera positiva en ese equilibrio y por consiguiente, acelera las reacciones de aminas estéricamente menos obstaculizadas.

En el año 2004, el grupo de Doye realizó estudios cinéticos para la adición de *p*-toluidina a 1-fenilpropino catalizada por el complejo bis(indenilo) $[\text{Ind}_2\text{TiMe}_2]$.^[39] Se propuso un mecanismo de cicloadición [2+2] similar al propuesto por Bergman para

$[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{NH}(2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3))_2]$ (Esquema 15),^[31] puesto que se observó que la reacción es de primer orden en la concentración del alquino y del catalizador.^[39]



Esquema 15: Ciclo catalítico propuesto por Doye para la adición de *p*-toluidina a 1-fenilpropino catalizada por el complejo $[\text{Ind}_2\text{TiMe}_2]$.^[39]

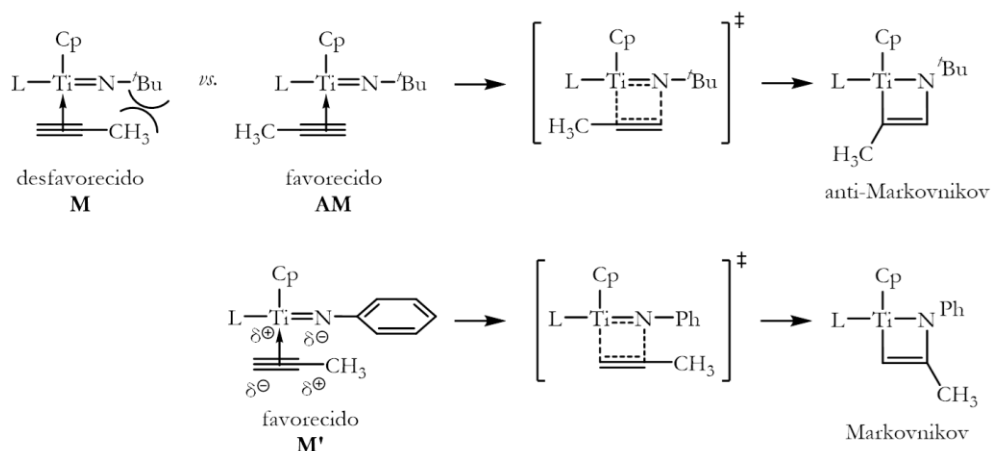
Esa linealidad existente entre la concentración del catalizador y la velocidad de reacción observada para el complejo bis(indenilo), no se observa en el complejo $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ ^[79] en donde en su lugar se muestra una curvatura. Sin embargo, se observó una ligera desviación de la linealidad a altas concentraciones de catalizador y se justificó que se debía al hecho de que las reacciones de hidroaminación son más rápidas en esos casos.^[39] Por tanto, a diferencia de $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$,^[79] no existe dimerización reversible entre la especie activa imido y el complejo dinuclear, lo que se refleja en el mecanismo mostrado en el esquema 15; y además, la velocidad de reacción es mayor para el catalizador bis(indenilo), efecto que puede explicar la mejor reactividad observada en el complejo bis(indenilo) comparada con la que presenta el complejo titanoceno.^[39] En cuanto a la concentración de la amina y de acuerdo con la velocidad de reacción propuesta, $v = \frac{k_1 k_2 k_3 [\text{alquino}] [\text{Ind}_2\text{TiMe}_2]}{k_{-1} [k_{-2} + k_3 [\text{amina}]]}$, propusieron dos posibilidades:^[39]

1. Si se considera que $k_{-2} \gg k_3 [\text{amina}]$, es decir, que el paso de la protonólisis es lento, la velocidad de reacción es de orden cero en la concentración de la amina y, por tanto, la concentración de la amina no influye en la velocidad de la reacción de hidroaminación. Esta dependencia ($v \approx k [\text{alquino}]^1 [\text{amina}]^0$) ha sido también observada más adelante por el grupo de Yao y Yuan, en la adición de anilina a *p*-tolilacetileno catalizada por un complejo de zirconio neutro que dispone de un ligando bis(fenolato) *n*-butilamino puente.^[80]
2. Si se considera que $k_3 [\text{amina}] \gg k_{-2}$, la velocidad de reacción es de primer orden inverso en la concentración de la amina y como ya se ha comentado, esa

dependencia se ha observado anteriormente en la adición de 2,6-dimetilanilina a difenilacetileno catalizada por $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{NH}(2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3))_2]$.^[31]

Este último caso se observa cuantitativamente para las reacciones de hidroaminación con aminas estéricamente menos obstaculizadas *n*-alquil- y bencilaminas y por ello, se considera que para esas aminas la protonación del intermedio azametalaciclobuteno (k_3) es más rápida que la ruptura del mismo dando lugar al alquino y el complejo imido de titanio catalíticamente activo (k_{-2}). Además, se puede entender de este modo el comportamiento que presenta el complejo bis(indenilo) en los procesos de hidroaminación con *n*-alquil- y bencilaminas. Para obtener velocidades de reacción razonables, dichas aminas deben ser adicionadas lentamente a la mezcla de reacción.^[39]

En todos los ciclos catalíticos anteriormente descritos, se cree que el paso de la cicloadición [2+2] es reversible^[31, 37, 39, 60, 76-79] y además, se produce previo a la cicloadición [2+2], la coordinación del alquino al centro metálico. Como ya se ha comentado en el capítulo de introducción general (apartado II.1.A.), el hecho de que se ha conseguido aislar y caracterizar estructuralmente complejos azametalaciclo catalíticamente activos y resultantes de reacciones estequiométricas de cicloadición [2+2] entre complejos imido de metales del grupo 4 y enlaces insaturados C-C, las cuales se consideran el paso clave en la reacción de hidroaminación, ha permitido avalar dicho mecanismo de cicloadición [2+2].^[31, 77, 81-90] En la segunda parte del primer capítulo, se han mostrado algunos ejemplos de síntesis de derivados azametalaciclo (apartado I.II.1.3.). Por otro lado, el grupo de Bergman concluyó que la regioselectividad de la reacción se encuentra determinada por el paso de cicloadición [2+2], el cual puede ser también el paso determinante de la velocidad.^[60] Sin embargo, un estudio computacional sobre la reacción de hidroaminación de alquinos terminales catalizada por el complejo $[\text{Cp}^*_2\text{Ti}(\eta^2\text{-Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CSiMe}_3)]$ realizado por Beller y su grupo, mostró que la regioselectividad depende de la estabilidad relativa del complejo imido alquino que precede al paso de cicloadición [2+2] (Esquema 16).^[44]



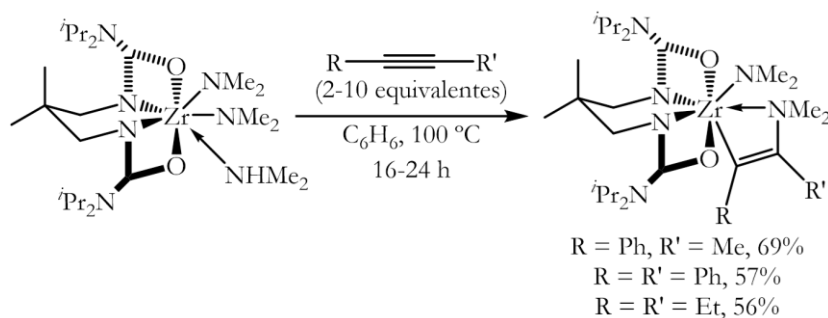
Esquema 16: Mecanismo de reacción de cicloadición [2+2]. Conduce preferentemente a la adición anti-Markovnikov para aminas estéricamente demandantes y Markovnikov para arilaminas.^[44]

Como se observa en el esquema 16, por un lado, la preferencia por la adición anti-Markovnikov cuando se emplea *tert*-butilamina puede deberse a la repulsión estérica entre el sustituyente *tert*-butilo y el sustituyente alifático del alquino en el intermedio imido alquino **M** el cual conduce al producto Markovnikov. Por el otro, la predominancia de la regioselectividad Markovnikov al usar aminas aromáticas se basa en la alternancia favorable de las cargas positivas y negativas observada en el intermedio imido alquino Markovnikov **M'**.

Finalmente y como se ha comentado en la introducción de la primera parte del capítulo (apartado II.I.1.1.), el hecho de que la reacción de adición de aminas secundarias no tenga lugar con muchos de los sistemas catalíticos basados en metales del grupo 4 descritos, ha sido interpretado en términos de una formación prohibida de la especie imido, apoyando de este modo el mecanismo de cicloadición [2+2]. [8, 10, 11, 24, 31, 32, 49, 50, 60, 79, 91-99] No obstante y como se explicará en el siguiente apartado, se han descrito sistemas catalíticos neutros [34, 100-102] y catiónicos [35, 63, 103-105] de zirconio capaces de llevar a cabo reacciones de hidroaminación de aminas primarias y secundarias y, por tanto, para estos casos se han descrito mecanismos de inserción similares al propuesto para los complejos de metales lantánidos. [106, 107]

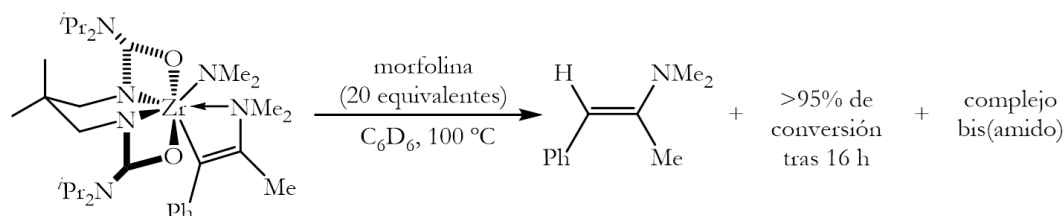
II.II.1.2. Hidroaminación intermolecular por inserción de alquinos sobre complejos metal amido:

A pesar de que se ha propuesto, en la reacción de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos catalizada por algunos sistemas catalíticos de metales del grupo 4 neutros [34, 100, 101] y catiónicos, [103-105] un mecanismo de inserción de enlace σ similar al establecido para complejos de metales lantánidos y del grupo 3, [106, 107] no fue hasta el año 2010 cuando el grupo de Schafer propuso dicho mecanismo en la reacción de hidroaminación intermolecular de alquinos mediada por un precatalizador bis(ureato) de zirconio neutro, [102] el cual se observó que presenta una actividad elevada en la reacción de hidroaminación de alquinos y alquenos con aminas tanto primarias como secundarias. [34] En este estudio se consiguieron aislar y caracterizar estructuralmente complejos vinilamina, resultantes de la reacción de inserción de un alquino no polar y rico en electrones en el enlace Zr-N del precatalizador bis(ureato) (Esquema 17).



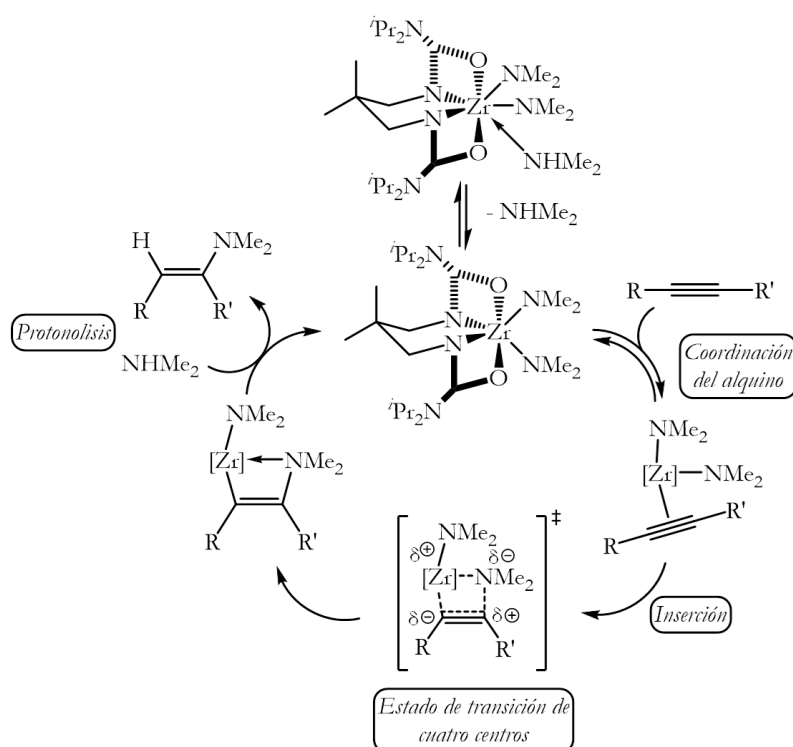
Esquema 17: Formación de los complejos vinilamina. [102]

Estos complejos son por si mismos catalíticamente activos (Esquema 18). Además, constituyen los primeros ejemplos de compuestos caracterizados y aislados a través de una reacción estequiométrica de inserción del enlace múltiple C-C en un enlace metal d⁰-amido.^[102]



Esquema 18: Demostración de que los complejos vinilamina son por si mismos catalíticamente activos.^[102]

Estas observaciones experimentales han permitido proponer el ciclo catalítico mostrado en el esquema 19 generándose la especie activa, un intermedio coordinativamente insaturado, a partir de la disociación de dimetilamina procedente del precatalizador.



Esquema 19: Ciclo catalítico propuesto por Schafer para la reacción de hidroaminación intermolecular de alquinos mediada por el precatalizador bis(ureato) de zirconio neutro.^[102]

A continuación, la coordinación del alquino en la posición axial permite formar el intermedio heptacoordinado y posteriormente, el ataque nucleófilo del par de electrones solitario en el átomo de nitrógeno del ligando amido ecuatorial al alquino coordinado genera la especie vinilamina mediante la inserción del enlace σ . Finalmente, la rápida aminólisis del enlace Zr-C da lugar a la enamina y regenera la especie activa.^[102]

El grupo de Yao y Shen ha realizado estudios cinéticos en la adición de anilina o indolina a *m*-tolilacetileno catalizada por especies catiónicas de zirconio estabilizado con un ligando bis(fenolato) amino puente^[63] o *n*-butilamino puente,^[35] respectivamente, generadas “*in situ*” a partir del derivado neutro (Figura 11) y $[\text{Ph}_3\text{C}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$.

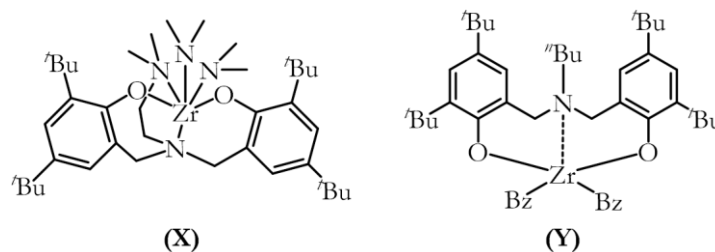


Figura 11: Derivados de zirconio neutros que presentan un ligando bis(fenolato) amino puente (X) o *n*-butilamino puente (Y).^[35, 63]

Dichos estudios revelaron que para el complejo de zirconio catiónico estabilizado con un ligando bis(fenolato) amino puente, la reacción es de primer orden en la concentración del catalizador y del alquino y de primer orden inverso en la concentración de la amina ($v \approx k[\text{catalizador}]^1[\text{alquino}]^1[\text{amina}]^{-1}$),^[63] mientras que para la especie catiónica con un ligando bis(fenolato) *n*-butilamino puente, la reacción es de primer orden en la concentración del catalizador y del alquino y de orden cero en la concentración de la amina ($v \approx k[\text{catalizador}]^1[\text{alquino}]^1[\text{amina}]^0$).^[35] El hecho de que no se observe periodo de inducción y que la reacción tenga lugar con aminas secundarias, hizo que propusieran para estos sistemas catalíticos catiónicos un mecanismo de inserción de enlace σ , siendo crucial el paso de la inserción en el control de la regioselectividad, puesto que en la mayoría de los casos se observa la formación del producto de adición Markovnikov, debido a que el producto de adición anti-Markovnikov no se ve favorecido por la presencia del ligando voluminoso.^[63] Cabe destacar que, como se ha comentado en el anterior apartado, el complejo de zirconio neutro que presenta el ligando bis(fenolato) *n*-butilamino puente sufre un mecanismo de cicloadición [2+2],^[80] a diferencia del correspondiente derivado catiónico el cual sufre en su lugar un mecanismo de inserción.^[35] Sin embargo, la velocidad de reacción es la misma en ambos casos y, por tanto, $v \approx k[\text{catalizador}]^1[\text{alquino}]^1[\text{amina}]^0$.

II.II.2. Estudios cinéticos y mecanísticos

Es importante conocer el mecanismo que opera en el proceso de hidroaminación catalítica ya que sirve de gran utilidad de cara a introducir modificaciones que mejoren la actividad y regioselectividad del catalizador. En el apartado de los antecedentes bibliográficos, se han explicado dos mecanismos posibles que pueden sufrir los sistemas catalíticos de metales del grupo 4: cicloadición [2+2]^[8, 10, 11, 24, 31, 32, 49, 50, 60, 79, 91-99] o inserción.^[8, 10, 11, 34, 35, 63, 100-105] La tabla 12 muestra una serie de características que permiten diferenciar el comportamiento de los procesos catalíticos que transcurren por

una u otra vía de reacción. El análisis de estos factores es muy determinante a la hora de decantarnos por uno de ellos. Además, se ha observado que los catalizadores siguen comportamientos cinéticos diferentes de acuerdo con el mecanismo y con ello ha permitido también justificar la reactividad y regioselectividad encontradas en los sistemas catalíticos descritos.

Tabla 12: Resumen de diferencias características que presentan los mecanismos de cicloadición [2+2]^[8, 10, 11, 24, 31, 32, 49, 50, 60, 79, 91-99] e inserción^[8, 10, 11, 34, 35, 63, 100-105] en el proceso de hidroaminación intermolecular.

| | Cicloadición [2+2] | Inserción |
|---|---|-------------------|
| Especie activa | Metal imido (M=N) | Metal amido (M-N) |
| Reacción donde se produce la formación del enlace C-N | Cicloadición [2+2] | Inserción |
| Periodo de inducción | Si (excepto cuando se emplea la especie activa directamente como catalizador) ^[90] | No |
| Reacciona con aminas secundarias | No | Si |

Los resultados encontrados en los estudios cinéticos y mecanísticos que se han realizado se discuten a continuación. También se incluyen otros resultados recogidos principalmente en el capítulo 1. Los resultados obtenidos nos han permitido elucidar y proponer el mecanismo que sufre el proceso de hidroaminación intermolecular de alquinos. El complejo *terc*-butilimido de titanio **6** se ha elegido como catalizador para el estudio, debido a la mayor actividad que presenta.

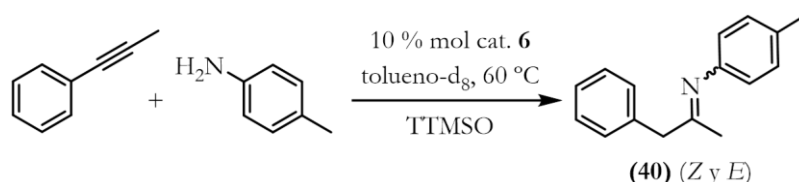
II.II.2.1. Estudios cinéticos y mecanísticos en la adición de *p*-toluidina a 1-fenilpropino catalizada por el complejo 6:

II.II.2.1.A. Estudios cinéticos:

Los estudios cinéticos se han realizado para la reacción de adición de *p*-toluidina a 1-fenilpropino que, como se ha observado en la primera parte de este capítulo, transcurre con una excelente actividad y regioselectividad (Tabla 3, entrada 1, apartado II.II.2.2.). Esta reacción requiere una elevada temperatura para alcanzar buenos resultados, por lo que se ha decidido aumentar en este caso la carga de catalizador a 10% mol con el fin de reducir la temperatura de reacción. Como disolvente se han empleado 0,5 mL de tolueno-*d*₈.

Los estudios cinéticos se han llevado a cabo en tubos de RMN con cierre de teflón, de modo que el progreso de los ensayos de la reacción se ha seguido por espectroscopía de RMN-¹H, utilizando tetrakis(trimetilsiloxi)silano (TTMSO), como patrón interno. Los cambios en las concentraciones de 1-fenilpropino, *p*-toluidina y el producto de

hidroaminación (la imina anti-Markovnikov **40** para la que se han identificado los dos isómeros *Z* y *E*), han podido ser determinados espectroscópicamente. La formación de los isómeros imina *Z* y *E* ya ha sido observada previamente por el grupo de Doye.^[39, 79] Para la elección de la temperatura de reacción, se ha realizado un estudio preliminar, observando que el complejo **6** empieza a catalizar a los 50 °C, por lo que se ha elegido una temperatura de reacción de 60 °C, a la cual la reacción de hidroaminación transcurre a una velocidad adecuada para las investigaciones cinéticas (Esquema 20).



Esquema 20: Reacción de 1-fenilpropino y *p*-toluidina cinéticamente investigada.

Se ha estudiado el efecto cinético ejercido por la dependencia de la concentración del alquino y, posteriormente, la dependencia de la concentración de la amina.

Para analizar la dependencia de la concentración del alquino, los experimentos cinéticos han sido llevados a cabo con un exceso de la amina, *p*-toluidina (2, 5 y 10 veces la concentración de 1-fenilpropino) bajo condiciones de pseudo-primer orden (Ecuación 1).^[35, 39, 63, 79, 80] Los datos obtenidos quedan recogidos en la figura 12. El intervalo para cada una de las rectas de la figura 12 es considerando tres veces el tiempo de vida medio ($3t_{1/2}$) que es el tiempo necesario para que la concentración del alquino disminuya a la mitad de su valor inicial.

$$\frac{-d[1-fenilpropino]}{dt} = k[p-toluidina]_0[1-fenilpropino] = k_{obs}[1-fenilpropino]$$

$$\text{donde } k_{obs} = k[p-toluidina]_0$$

Ecuación 1

La gráfica de $\ln([1-fenilpropino]/[1-fenilpropino]_0)$ frente a tiempo muestra una desaparición de 1-fenilpropino de primer orden y dicha dependencia ya ha sido observada para otros catalizadores descritos en la bibliografía.^[31, 35, 39, 63, 79, 80] Como se observa en la figura 12, aparentemente la reacción de hidroaminación transcurre más rápidamente a bajas concentraciones de amina mientras que, por el contrario, es más lenta a altas concentraciones de amina.

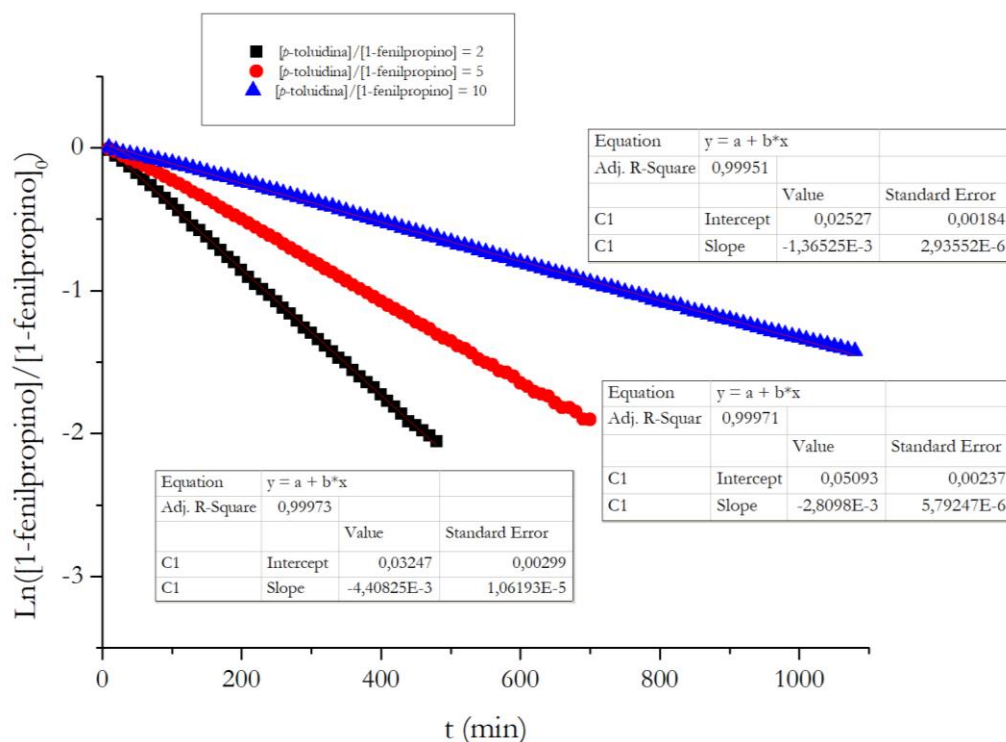


Figura 12: Representación de $\ln([1\text{-fenilpropino}]/[1\text{-fenilpropino}]_0)$ vs. tiempo (min) para la reacción de hidroaminación de 1-fenilpropino y *p*-toluidina catalizada por **6**. Condiciones (10% mol de **6**, 0,5 mL de tolueno- d_8 , 60 °C para todos): ■ $[1\text{-fenilpropino}]_0 = 0,2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $[p\text{-toluidina}]_0 = 0,4 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$; ● $[1\text{-fenilpropino}]_0 = 0,2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $[p\text{-toluidina}]_0 = 1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$; ▲ $[1\text{-fenilpropino}]_0 = 0,2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $[p\text{-toluidina}]_0 = 2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$.

Con el fin de determinar la dependencia de la concentración de *p*-toluidina en la velocidad de reacción, los experimentos cinéticos se han realizado en este caso con un exceso del alquino, 1-fenilpropino (2, 5 y 10 veces la concentración de *p*-toluidina), y la concentración de la amina ha sido monitorizada como una función del tiempo mediante RMN- ^1H (Figura 13). La gráfica de $([p\text{-toluidina}]_0^2 - [p\text{-toluidina}]^2)/2$ frente a tiempo (Ecuación 2, Figura 13)^[63] indica una reacción de la amina de primer orden inverso aproximadamente.^[31, 39, 63]

$$\frac{-d[p\text{-toluidina}]}{dt} = k_{obs}[p\text{-toluidina}]^{-1}$$

$$-\int_{[p\text{-toluidina}]_0}^{[p\text{-toluidina}]} [p\text{-toluidina}] d[p\text{-toluidina}] = k_{obs} \int_0^t dt$$

$$\frac{[p\text{-toluidina}]_0^2}{2} - \frac{[p\text{-toluidina}]^2}{2} = k_{obs}t \text{ donde } k_{obs} = k[1\text{-fenilpropino}]_0$$

Ecuación 2

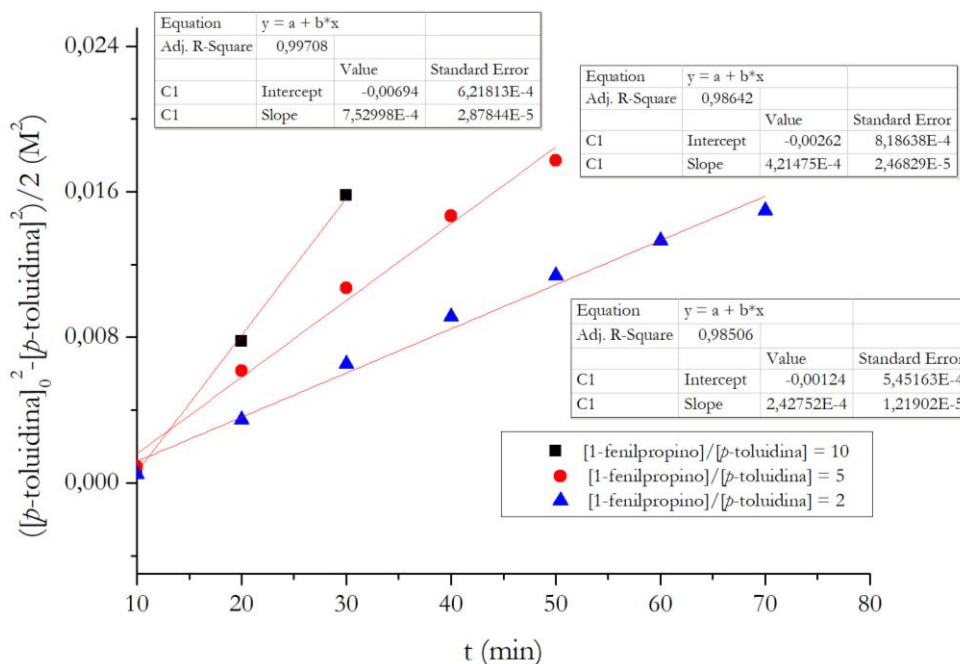


Figura 13: Representación de $([p\text{-toluidina}]_0^2 - [p\text{-toluidina}]^2)/2$ ($\text{mol}^2 \cdot \text{L}^{-2}$) vs. tiempo (min) para la reacción de hidroaminación de 1-fenilpropino y *p*-toluidina catalizada por **6**. Condiciones (10% mol de **6**, 0,5 mL de tolueno- d_8 , 60 °C para todos): ▲ $[p\text{-toluidina}]_0 = 0,2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $[1\text{-fenilpropino}]_0 = 0,4 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$; ● $[p\text{-toluidina}]_0 = 0,2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $[1\text{-fenilpropino}]_0 = 1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$; ■ $[p\text{-toluidina}]_0 = 0,2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $[1\text{-fenilpropino}]_0 = 2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$.

Cabe destacar que a diferencia del experimento anterior (Figura 12) en las mismas condiciones, cuando la relación molar del alquino con respecto a la amina es 10, se alcanza una conversión completa a los 50 minutos (Figura 13).

Como conclusión de estos experimentos, se puede establecer que la velocidad de la reacción se podría indicar mediante la siguiente expresión: $v \approx k[\text{alquino}]^1[\text{amina}]^{-1}$.^[31, 39, 63]

II.II.2.1.B. Determinación de la especie activa:

Las reacciones descritas en los apartados I.II.2.1. y I.II.2.2. (Capítulo 1) entre el complejo **6** y los alquinos fenilacetileno y difenilacetileno nos han anticipado ya indicios sobre la naturaleza de la especie activa en las reacciones de hidroaminación.

Por otro lado, en el apartado I.I.2.5. (Figura 16, Capítulo 1) se ha descrito la reacción del mismo complejo **6** frente a 2,6-dimetilanilina, modelo del otro sustrato (amina) que participa en las reacciones de hidroaminación. En esta reacción se detecta la formación del nuevo complejo imido **9**, como consecuencia de un proceso de transaminación e intercambio de grupos imido.^[87, 90, 108-111]

En base a estas observaciones proponemos que la especie activa en las reacciones de hidroaminación, recogidas en nuestro estudio, debe ser un derivado imido. Para poder llegar a un conocimiento más exacto de la naturaleza de dicha especie activa, se ha realizado una serie de experiencias que se describen a continuación.

La reacción del complejo **6** y *p*-toluidina en una proporción molar 1:1 en tolueno- d_8 se ha estudiado espectroscópicamente por RMN (Figura 14). El espectro obtenido a temperatura ambiente y después de 12 minutos se recoge en la figura 14A. Intentando reproducir las condiciones de temperatura que se han utilizado en las reacciones de hidroaminación descritas anteriormente (apartado II.II.2.1.A.), esta mezcla de reacción se ha calentado a 60 °C durante 24 horas y el espectro obtenido se recoge en la figura 14B.

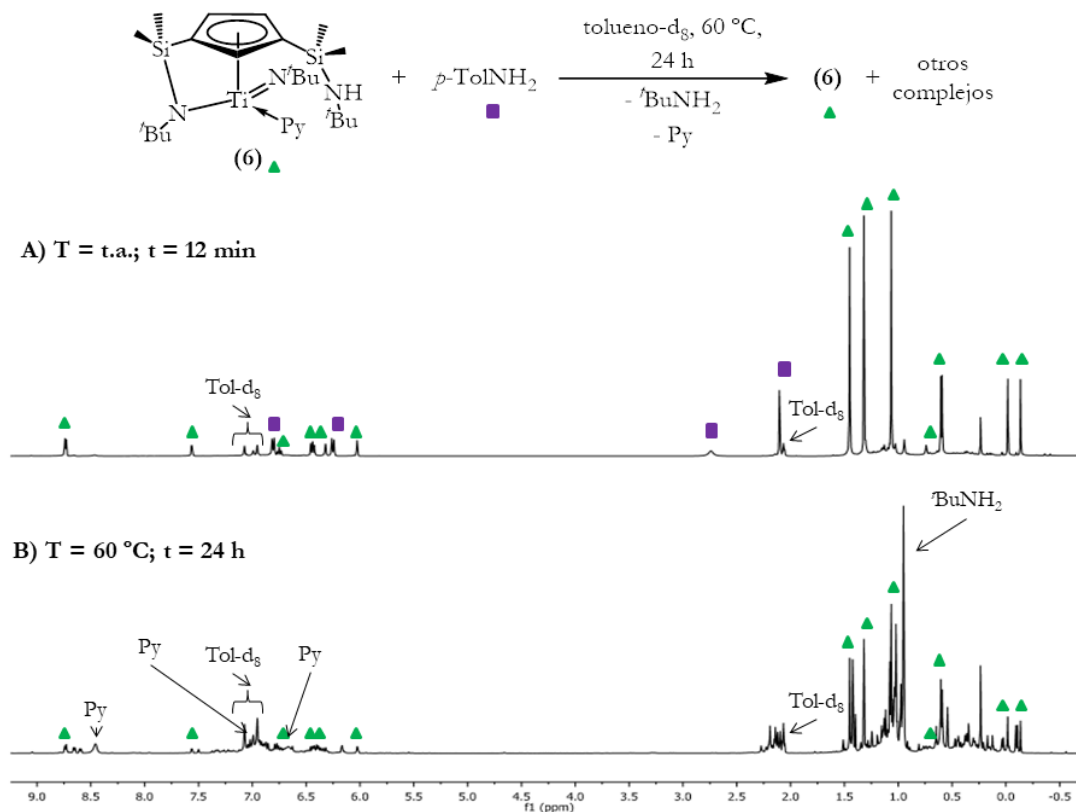


Figura 14: Estudio por RMN-¹H (tolueno- d_8) de la reactividad de **6** con *p*-toluidina en una proporción molar 1:1.

El espectro de la figura 14B muestra la presencia de *tert*-butilamina (señal a 0,96 ppm) y piridina libres, además del complejo **6** sin reaccionar.

Por otro lado, también se ha estudiado espectroscópicamente la reacción de la adición catalítica de *p*-toluidina a 1-fenilpropino mediada por un 10% mol del complejo **6** y siendo 1:2, la proporción molar de 1-fenilpropino y *p*-toluidina. La figura 15B muestra el espectro de RMN-¹H obtenido, mientras que en la figura 15A se reproduce el espectro que aparece en la figura 14B, con el fin de establecer una comparación entre ambos resultados. Se puede observar que también en esta mezcla catalítica se detecta la formación de *tert*-butilamina y piridina libres. Estas observaciones ponen de manifiesto que se ha producido una reacción de transaminación^[87, 90, 108-111] con intercambio de grupos imido y un intercambio de la amina coordinada al centro de titanio.

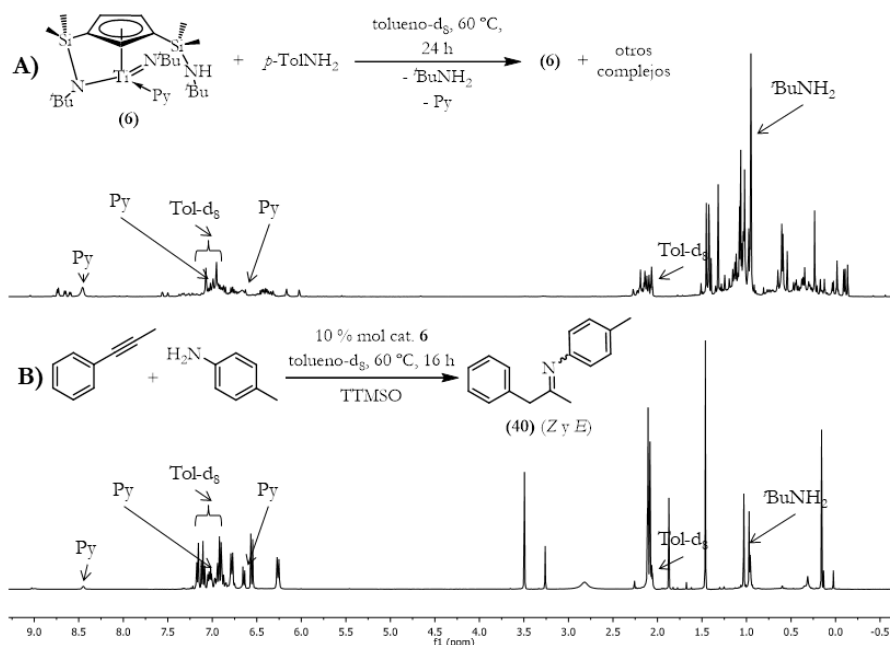


Figura 15: Comparación de los espectros de RMN- ^1H (tolueno- d_8).

La presencia, en el espectro de RMN- ^1H (Figuras 14B o 15A), de señales asignables al grupo *p*-tolilo con desplazamientos similares, aunque no coincidentes, con los de *p*-toluidina libre indica la formación de complejos *p*-tolilo.

La figura 16 muestra la región de campo alto del espectro de RMN- ^1H obtenido en tolueno- d_8 , indicando los desplazamientos químicos de ^{15}N de algunas señales determinados mediante el experimento bidimensional HMBC- $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$. El análisis de este espectro nos permite identificar la presencia del puente sililamido ($\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})$), del grupo sililamino ($\text{SiMe}_2\text{NH}^t\text{Bu}$), del grupo amido ($\text{Ti-NH}^t\text{Bu}$) y *tert*-butilamina.

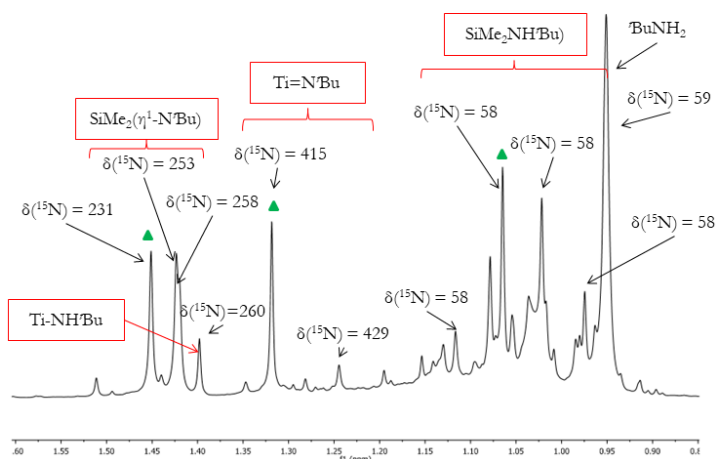


Figura 16: Espectro de RMN- ^1H (tolueno- d_8) a campo alto de la mezcla de reacción resultante de la adición estequiométrica de **6** (señales mostradas con un triángulo) y *p*-toluidina en proporción molar 1:1.

La identificación del grupo $\text{Ti-NH}^t\text{Bu}$ en el espectro de la figura 16 se debe a la existencia de dos señales en el experimento HMBC- $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$ que correlacionan el singlete a campo bajo del grupo NH y el singlete a campo alto del grupo *tert*-butilo con la señal a 260 ppm (^{15}N), del mismo modo que ocurre con los complejos **5** y **7** (Figura 23, Capítulo

1, apartado I.I.2.6.A.a.). Sin embargo, del mismo modo que ocurre en la caracterización por RMN de los complejos **8** y **9**, no se puede observar la resonancia correspondiente a ^{15}N del grupo *p*-tolilimido.

Basándonos en este conjunto de observaciones experimentales y teniendo en cuenta los resultados obtenidos en el estudio de la reactividad del complejo **2** con las aminas *tert*-butilamina y 2,6-dimetilanilina (Capítulo 1, apartados I.I.2.3., I.I.2.5. y I.I.2.6.A.a.), podemos proponer como posibles especies activas en el proceso de hidroaminación objeto de estudio, algunas de las recogidas en la figura 17. Los complejos **A** y **B** se deben encontrar en equilibrio con los compuestos **C** y **D**, respectivamente, a través de la ruptura del puente silil- η^1 -amido, siendo los complejos de geometría forzada (**A** y **B**) las especies más favorecidas en dichos equilibrios. La temperatura y la presencia de la amina en el medio influyen en estos procesos reversibles, al igual que se ha observado para los complejos **4-7**. Teniendo en cuenta las condiciones bajo las cuales se lleva a cabo la reacción de hidroaminación (exceso de amina), la especie **B** aparecería como más favorable para actuar como especie activa.

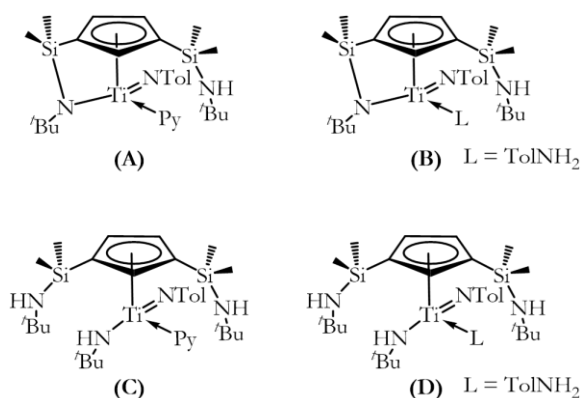


Figura 17: Posibles complejos formados en la reacción de adición catalítica de *p*-toluidina a 1-fenilpropino mediada por **6**.

Las especies **A** y **B** pueden presentar diastereoisómeros, de forma similar a lo que se ha descrito para los complejos **4**, **6**, **8** y **9**. Por el contrario, las especies **C** y **D**, al igual que los complejos **5** y **7**, sólo presentan quiralidad en el centro metálico y, por tanto, sólo pueden presentar enantiomería.

II.II.2.1.C. Caracterización de los isómeros imina anti-Markovnikov *Z*- y *E*-40 por RMN:

Como se ha descrito en el comienzo de la discusión de los estudios cinéticos (apartado II.II.2.1.A.), cuando se realiza la reacción de hidroaminación de 1-fenilpropino y *p*-toluidina catalizada por el complejo **6**, a 60 °C, se observa por RMN- ^1H , la formación de los dos isómeros imina anti-Markovnikov *Z*- y *E*-**40** en una proporción 1:3, respectivamente. Este efecto ya había sido observado previamente por el grupo de Doye, aunque la caracterización completa espectroscópica de ambos isómeros no se había publicado.^[39, 79] *Z*- y *E*-**40** son diastereómeros, y por tanto, presentan el mismo número de señales pero diferentes desplazamientos químicos. La figura 18 muestra el espectro de

RMN- ^1H con las señales y la tabla 13 muestra los valores de desplazamientos químicos para ambos isómeros.

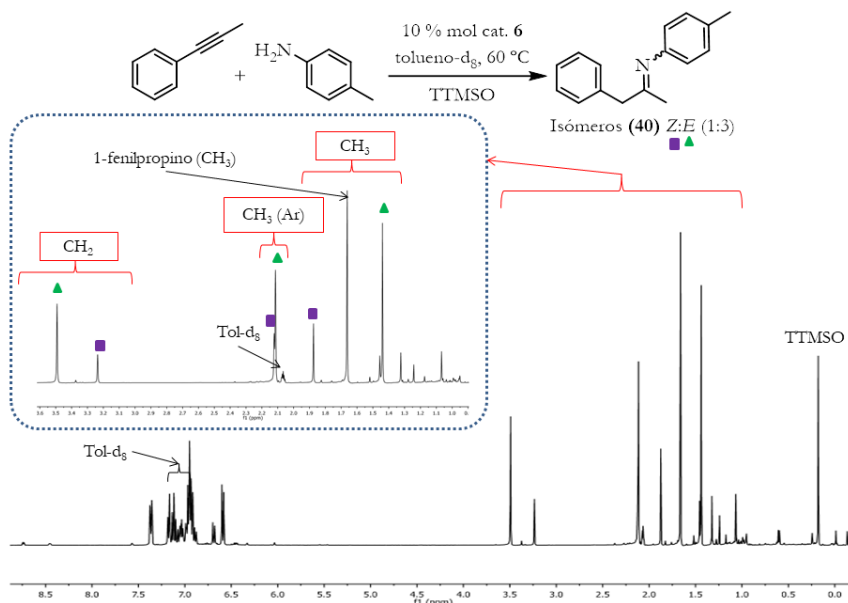
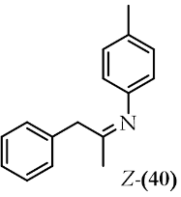
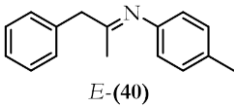


Figura 18: Espectro de RMN- ^1H (tolueno- d_8) de la reacción de hidroaminación de 1-fenilpropino y *p*-toluidina catalizada por **6**.

Tabla 13: Desplazamientos químicos de las resonancias observadas en RMN- ^1H y ^{13}C de los isómeros imina *Z*- y *E*-**40**.

| |  Z-(40) | |  E-(40) | |
|--|--|---|--|---|
| ppm | RMN- ^1H (tolueno- d_8) | RMN- ^{13}C (tolueno- d_8) | RMN- ^1H (tolueno- d_8) | RMN- ^{13}C (tolueno- d_8) |
| CH₃ | 1,88 (3H, s) | 25,6 | 1,44 (3H, s) | 18,2 |
| CH₂ | 3,24 (2H, s) | 40,2 | 3,50 (2H, s) | 48,3 |
| C=N | - | 168,0 | - | 169,2 |
| <i>p</i> - MeC₆H₄ | <p><i>p</i>-MeC₆H₄: 2,12 (3H, s)</p> <p><i>p</i>-MeC₆H₄: 6,69 (2H_o, d, J = 8,2 Hz) 6,91-7,00 (2H_m, m)</p> | <p><i>p</i>-MeC₆H₄: 20,7</p> <p><i>p</i>-MeC₆H₄: 132,2 ($C_{\text{ipso}}\text{-CH}_3$) 149,4 ($C_{\text{ipso}}\text{-N}$) 119,7 129,8</p> | <p><i>p</i>-MeC₆H₄: 2,11 (3H, s)</p> <p><i>p</i>-MeC₆H₄: 6,59 (2H_o, d, J = 8,2 Hz) 6,91-7,00 (2H_m, m)</p> | <p><i>p</i>-MeC₆H₄: 20,7</p> <p><i>p</i>-MeC₆H₄: 132,2 ($C_{\text{ipso}}\text{-CH}_3$) 149,6 ($C_{\text{ipso}}\text{-N}$) 119,7 129,6</p> |
| C₆H₅ | <p>6,87-6,91 (2H_o, m)</p> <p>7,00-7,09 (2H_m, m)</p> <p>7,09-7,15 (1H_p, m)</p> | <p>137,5</p> <p>129,2</p> <p>126,5</p> <p>128,8</p> | <p>7,15-7,20 (2H_o, m)</p> <p>7,09-7,15 (2H_m, m)</p> <p>7,00-7,09 (1H_p, m)</p> | <p>137,9</p> <p>129,4</p> <p>128,8</p> <p>126,8</p> |

Teniendo en cuenta la presencia del par de electrones solitario en el átomo de nitrógeno, la geometría electrónica y molecular que presenta dicho átomo de hibridación sp^2 es triangular plana y angular, respectivamente. Por tanto, la imina **40** puede presentar una isomería *Z* y *E*, similar a la que presenta un alqueno, en torno al átomo de nitrógeno en función de si los grupos prioritarios, los grupos *p*-tolilo y $-CH_2Ph$, se encuentran en el mismo lado (*cis*: isómero *Z*) o en distinto lado (*trans*: isómero *E*), respectivamente.

Cada uno de ellos, presenta a campo alto y medio, dos singletes (1H) y dos resonancias (^{13}C) para los dos grupos metilo y un singlete (1H) y una resonancia (^{13}C) para los dos protones del grupo metileno. A campo bajo se observan una resonancia (^{13}C) correspondiente al átomo de carbono cuaternario del grupo $C=N$, dos sistemas de espines $AA'MM'$ (en lugar de un sistema $ABCD$) para el grupo *p*-tolilo y $AA'BB'C$ (en lugar de un sistema $ABCDE$) para el grupo fenilo similares a los observados en las aminas **28a**, **29a**,^[45] **30a** y **37b** anteriormente descritas. Las resonancias ^{13}C de los dos átomos de carbono cuaternario y de hibridación sp^2 unidos al nitrógeno ($-C=N-C$) se sitúan a campo más bajo que las restantes resonancias ^{13}C .

La caracterización de los dos isómeros se ha completado mediante los experimentos bidimensionales NOESY, COSY, HMBC- $^{13}C\{^1H\}$, HSQC- $^{13}C\{^1H\}$ y HMBC- $^{15}N\{^1H\}$. En el experimento bidimensional NOESY se observa una señal que correlaciona el doblete correspondiente a los protones en posición *orto* del grupo *p*-tolilo con el singlete del grupo metileno o del grupo metilo cuando la imina presenta isomería *Z* o *E*, respectivamente (Figura 19).

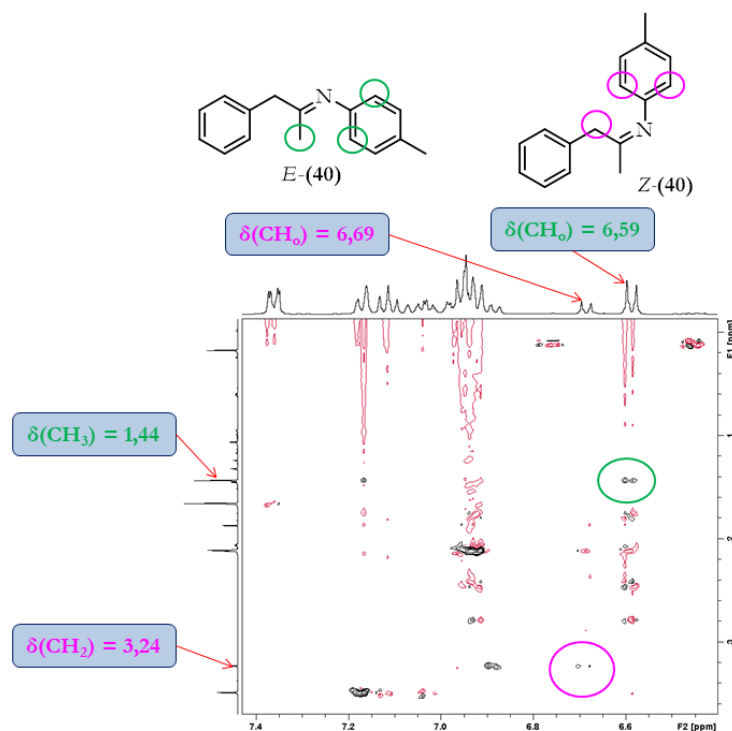


Figura 19: Experimento bidimensional NOESY (tolueno- d_8) de los dos isómeros imina *Z*- y *E*-**40**.

Conviene destacar que la formación del producto imina **40** en lugar de enamina ha quedado confirmada a través del experimento HMBC- $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$. Se observan, para cada isómero, dos señales que correlacionan los singletes de los grupos metilo y metileno unidos al grupo $\text{C}=\text{N}$ con la señal a 332 ppm del átomo de nitrógeno ^{15}N .

II.II.2.2. Mecanismo propuesto para la adición de *p*-toluidina a 1-fenilpropino catalizada por el complejo 6:

A continuación, se explicarán los pasos claves del ciclo catalítico propuesto para el complejo **6**, teniendo en cuenta el conjunto de observaciones experimentales obtenido tanto en este capítulo como en el capítulo 1 de la Memoria:

Etapas de iniciación: generación de la especie activa:

Los estudios mecanísticos descritos en el apartado II.II.2.1.B. nos han llevado a la conclusión de que en la etapa de iniciación de la reacción de hidroaminación intermolecular se producen procesos de transaminación,^[87, 90, 108-111] que en cualquier caso conducen a la formación de complejos imido de estructura similar a la reflejada en la figura 20.

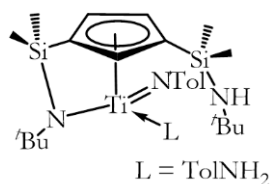


Figura 20: Posible especie activa en la reacción de hidroaminación de *p*-toluidina catalizada por **6**.

La consideración de estos complejos imido como las especies catalíticamente activas en este tipo de reacciones, hace descartar la posibilidad de un mecanismo de inserción del enlace σ ,^[8, 10, 11, 34, 35, 63, 100-105] para el que la especie catalíticamente activa es un complejo metal amido. Además, el estudio de la reactividad de **6** con moléculas orgánicas insaturadas (Capítulo 1, parte II), nos ha permitido observar que tienen lugar reacciones de cicloadición [2+2] y de inserción propias de la química de los complejos imido. Por todo ello, proponemos la generación de complejos imido como las especies catalíticamente activas en la reacción de hidroaminación catalizada por el complejo **6**.

Uno de los problemas que presentan los complejos imido como especies activas en el mecanismo de cicloadición [2+2] y como se ha observado en el apartado de los antecedentes bibliográficos (apartado II.II.1.1.), es el hecho de que pueden sufrir reacciones de dimerización reversibles dando lugar a complejos dinucleares catalíticamente inactivos. Estos procesos se ven favorecidos cuando se emplean aminas estéricamente menos demandantes como *n*-alquilaminas o bencilaminas (Esquema 14, apartado II.II.1.1.).^[8, 10, 11, 24, 31, 79] En nuestro caso, se propone que este equilibrio entre la especie activa imido y la especie dinuclear catalíticamente inactiva no tiene lugar, principalmente por dos motivos:

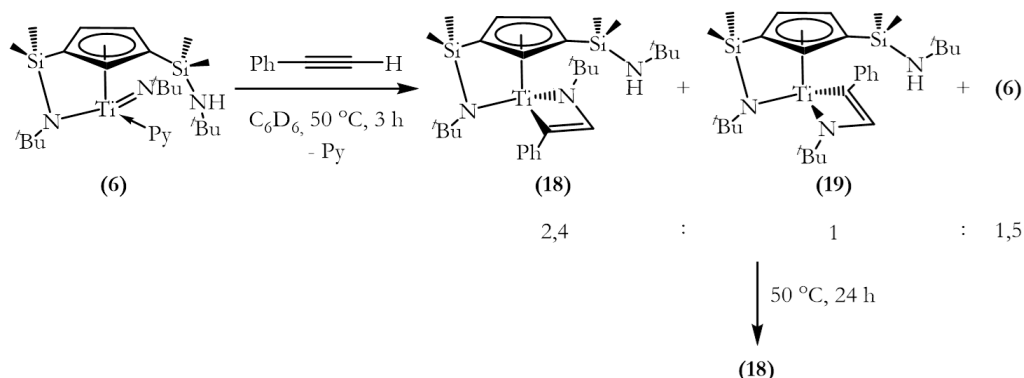
- ✓ En el estudio de la reactividad del complejo de doble geometría forzada de titanio **2** con *tert*-butilamina descrito en la primera parte del capítulo 1 (apartado II.2.3.A.), los experimentos de difusión DOSY-¹H reflejados en las figuras 10 y 11 descartan la posibilidad de formación de un complejo dinuclear. Este hecho posiblemente sea debido al impedimento estérico que presenta el grupo imido.
- ✓ En el estudio del comportamiento del complejo **6** como catalizador en las reacciones de hidroaminación de aminas estéricamente menos demandantes frente a 1-fenilpropino (Tabla 3, entradas 6, 7 y 10, apartado II.2.2.), se ha observado que las reacciones tienen lugar con rendimientos moderados a altos, a pesar de que la regioselectividad disminuye con respecto a la obtenida al emplear aminas estéricamente más demandantes.

De acuerdo con los antecedentes bibliográficos (apartado II.2.1.1.),^[8, 10, 11, 24, 31, 32, 49, 50, 60, 79, 91-99] en el mecanismo de cicloadición [2+2] se produce un periodo de inducción para la generación de la especie activa imido. En nuestro caso, posiblemente tiene lugar en la reacción de hidroaminación un breve periodo de inducción a pesar de no observarse en los estudios cinéticos. Esto puede deberse a que, por un lado, las reacciones de transaminación^[87, 90, 108-111] transcurren incluso a bajas temperaturas y, por otro lado, la presencia en el medio de un exceso de amina favorece las reacciones de intercambio de imidos^[87, 90, 108-111] siendo, por tanto, más rápidas.

Etapas de cicloadición [2+2]:

Una vez generada la especie imido catalíticamente activa, el siguiente paso consiste en la adición [2+2] del alquino sobre el enlace metal-imido dando lugar al complejo azametalaciclobuteno.^[8, 10, 11, 24, 31, 32, 49, 50, 60, 79, 91-99] Como ya se ha comentado en el apartado de los antecedentes bibliográficos (apartado II.2.1.1.), el aislamiento y la caracterización estructural de los derivados azametalacilo descritos en la bibliografía y consecuencia de reacciones estequiométricas de cicloadición [2+2], han permitido avalar el mecanismo de cicloadición [2+2].^[31, 77, 81-90]

En nuestro caso (Capítulo 1, parte II), se ha mostrado que la reacción estequiométrica de cicloadición [2+2] del complejo **6** y fenilacetileno, calentada a 50 °C y tras tres horas, da lugar a dos intermedios metalacilo en una reacción de hidroaminación anti-Markovnikov **18** y **19**, los cuales difieren entre ellos en la disposición del grupo -N^tBu del ciclo, y al complejo de partida **6** en una proporción 2,4:1:1,5, respectivamente (Esquema 21).



Esquema 21: Reacción estequiométrica de cicloadición [2+2] del complejo **6** y fenilacetileno.

Manteniendo la mezcla de reacción a la misma temperatura, se observa que después de 24 horas se ha formado exclusivamente el derivado **18** (Esquema 21). Además, tras redisolución en *n*-hexano, enfriamiento de la mezcla de reacción a -20°C y llevando a sequedad la misma, se ha conseguido el aislamiento de los monocristales del mismo, pudiendo ser también caracterizado estructuralmente por difracción de rayos X (Figura 21). Este conjunto de hechos experimentales ha permitido avalar el paso de la cicloadición [2+2] en el ciclo catalítico propuesto para la reacción de hidroaminación intermolecular mediada por el complejo **6**, en donde, de acuerdo con los estudios cinéticos (Figura 12, apartado II.II.2.1.A.), la velocidad de reacción tiene una dependencia de orden uno en la concentración del alquino.

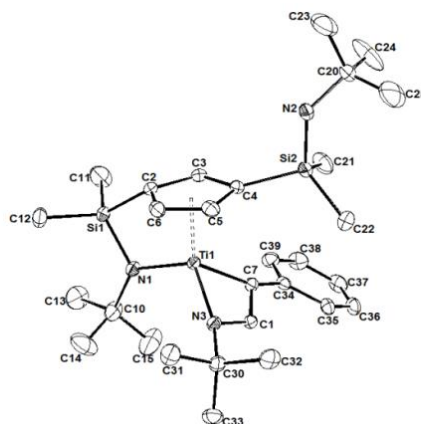


Figura 21: Diagrama ORTEP del complejo azatitanaciclobuteno **18**.

El hecho de que por RMN- ^1H se observe inicialmente en la mezcla de la reacción (Esquema 21), la presencia de los dos metalaciclos **18** y **19** y finalmente, transcurridas las 24 horas, se observe únicamente la presencia de **18**, implica que se ha tenido que producir la ruptura del metalaciclo en el complejo **19** y, por tanto, una reacción de ciclreversión. Por ello, se cree que el paso de la cicloadición [2+2] es reversible. [31, 37, 39, 60, 76-79]

Se puede proponer, también, que la reacción de cicloadición [2+2] es el paso determinante de la regioselectividad de la reacción de hidroaminación. La cicloadición [2+2] de fenilacetileno al enlace $\text{Ti}=\text{N}$ puede generar diferentes estereoisómeros,

admitiendo inicialmente que la adición puede ser Markovnikov o anti-Markovnikov (Figura 22).

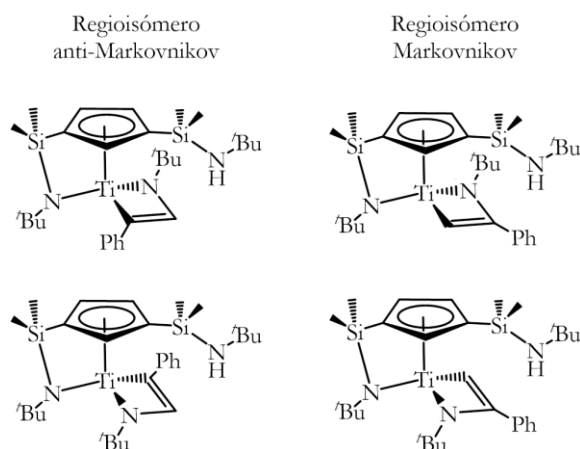
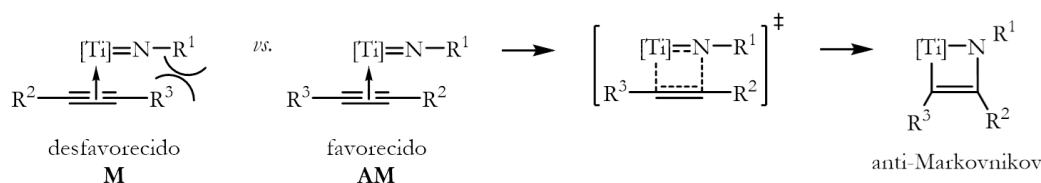


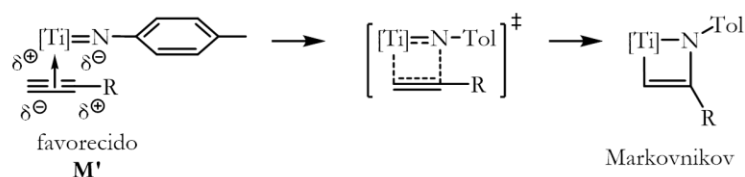
Figura 22: Cuatro casos en la cicloadición [2+2] del enlace $C\equiv C$ al enlace $Ti=NtBu$.

Los datos experimentales, tanto por espectroscopía de RMN como por difracción de rayos X, permiten observar la preferencia por la formación de productos finales mediante un proceso de adición anti-Markovnikov. Dicha preferencia se puede atribuir a razones estéricas: en el regioisómero Markovnikov los grupos voluminosos *tert*-butilo y fenilo se encuentran muy próximos y, por tanto, estéricamente más impedidos.^[44] Esto se refleja también en la regioselectividad observada en la mayoría de los procesos de hidroaminación catalizados por **6**, siendo el regioisómero mayoritario, el producto de adición anti-Markovnikov (Esquema 22).



Esquema 22: Preferencia por la formación de productos mediante un proceso de adición anti-Markovnikov debido a razones estéricas.

Como se ha observado en la primera parte de este capítulo, la regioselectividad es revertida al emplear como sustratos alquilalquinos terminales en la reacción de hidroaminación de la arilamina *p*-toluidina (Tabla 6, entradas 3-6, apartado II.I.2.3.). En estos casos, la predominancia de la regioselectividad Markovnikov se basa en la alternancia favorable de las cargas positivas y negativas observada en el intermedio imido alquino Markovnikov (Esquema 23).^[44]



Esquema 23: Preferencia de la regioselectividad Markovnikov en los procesos de hidroaminación de alquilalquinos terminales y *p*-toluidina debido a razones electrostáticas.

En los procesos de hidroaminación de 1-fenilpropino y alquilaminas estéricamente menos demandantes, la regioselectividad disminuye, observándose la formación de los dos productos de hidroaminación de adición Markovnikov y anti-Markovnikov. Esto puede deberse a que el intermedio imido alquino Markovnikov generado en el paso de la cicloadición [2+2] (Esquema 22), no presenta una elevada repulsión estérica entre el grupo imido menos voluminoso y el grupo fenilo del alquino, como ocurre al emplear aminas estéricamente más demandantes. En consecuencia, pueden dar lugar a los dos intermedios azametalciclo de adición Markovnikov y anti-Markovnikov.

Otro factor que puede afectar a la disminución de la regioselectividad, es la participación como especie activa de los complejos **C** y **D**, reflejados en la figura 17 (apartado II.II.2.1.B.). Como se ha comentado anteriormente, los complejos **C** y **D** se encuentran en equilibrio con los compuestos **A** y **B**, respectivamente. Estos dos últimos complejos (**A** y **B**) se encuentran más impedidos estéricamente con lo que, en estos casos, el acceso del alquino al centro metálico en la etapa de cicloadición [2+2] se encuentra más limitado, lo que se traduce en unos mejores resultados de la regioselectividad que cuando la especie activa sea **C** o **D**. De acuerdo con los estudios sobre el equilibrio entre los complejos 4-5 y 6-7 (Capítulo 1, apartado I.I.2.3.A.) y teniendo en cuenta que presentan estructuras similares a los compuestos **A-D** de la figura 17, la presencia en el medio de un menor número de equivalentes de amina y el aumento de la temperatura favorecen la formación del puente silil- η^1 -amido y, por tanto, de los complejos **A** y **B**.

Etapa de protonólisis:

Tras el paso de la cicloadición [2+2], se produce la protonólisis por una molécula de amina rompiendo el enlace Ti-C del complejo azametalciclobuteno y generando el intermedio enamido amido.^[8, 10, 11, 24, 31, 32, 49, 50, 60, 79, 91-99] Según los estudios cinéticos en la adición de *p*-toluidina a 1-fenilpropino catalizada por 10% mol de complejo **6** a 60 °C (Figura 13, apartado II.II.2.1.A.), la velocidad de reacción tiene una dependencia de primer orden inverso en la concentración de la amina.

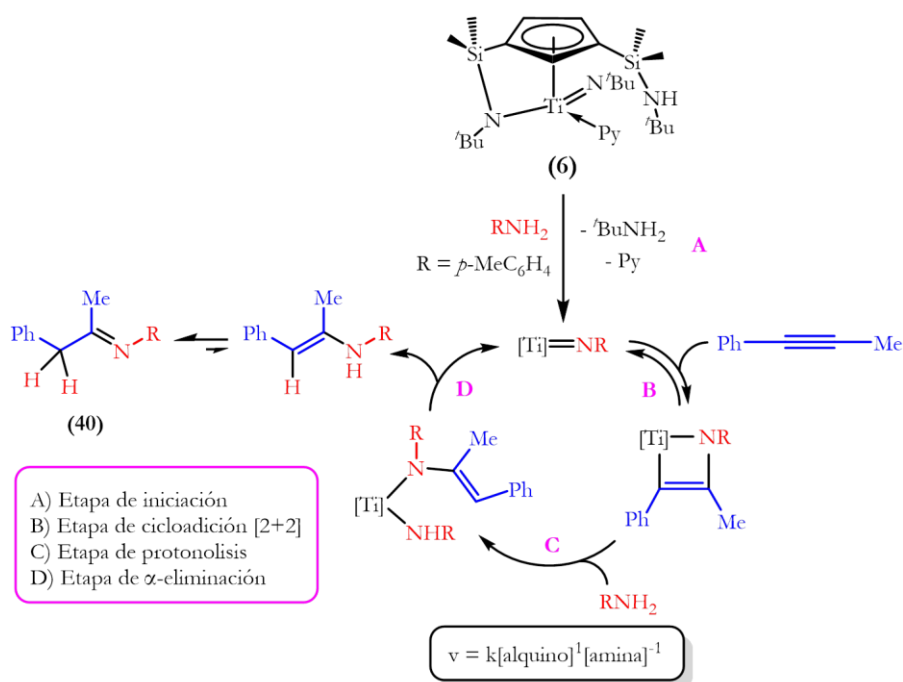
La velocidad de la reacción permite saber qué paso elemental es la determinante de la velocidad, que puede ser principalmente la etapa de cicloadición [2+2] o de protonólisis.^[8, 10, 11, 24, 31, 32, 49, 50, 60, 79, 91-99] La velocidad de reacción observada para el complejo **6** ($v \approx k[\text{alquino}]^1[\text{amina}]^{-1}$) coincide con la descrita para el complejo [Ind₂TiMe₂] (Esquema 15, apartado II.II.1.1.),^[39] y según la ecuación de la velocidad de reacción, el paso de la cicloreversión es más lento que la protonólisis ($k_3[\text{amina}] \gg k_{-2}$). Por tanto, la etapa de la cicloadición [2+2] es la determinante de la velocidad de reacción.

Etapa de α -eliminación:

El último paso del ciclo catalítico consiste en la α -eliminación de la enamina regenerando la especie activa imido, y la enamina sufre un equilibrio tautomérico con la imina.^[8, 10, 11, 24, 31, 32, 49, 50, 60, 79, 91-99] En el caso de la reacción de hidroaminación catalítica

de 1-fenilpropino y *p*-toluidina mediada por el complejo **6**, se generan piridina y *tert*-butilamina libres y da lugar a los isómeros imina *Z*- y *E*-**40** en proporción 1:3 (Figura 15, apartado II.II.2.1.B.). Por tanto, en este caso, el equilibrio se encuentra favorecido hacia la formación de la imina.

El conjunto de consideraciones que se ha presentado nos permite, de forma concluyente, proponer que las reacciones de hidroaminación catalizadas por el derivado imido de titanio **6** transcurren a través del mecanismo mostrado en el esquema 24.^[87, 90, 108-111] Propuestas similares se encuentran en la bibliografía aportadas por Bergman^[31, 76-78] y Doye.^[39, 79, 90]



Esquema 24: Ciclo catalítico propuesto para la adición de *p*-toluidina a 1-fenilpropino catalizada por **6**.

II.III. Bibliografía

1. Müller, T. E.; Beller, M., *Chem. Rev.* **1998**, 98, 675.
2. Brunet, J. J.; Neibecker, D., en: *Catalytic Heterofunctionalization: From Hydroamination to Hydrozirconization* (Eds.: Togni, A.; Grützmacher, H.), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, 91.
3. Pohlki, F.; Doye, S., *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 104.
4. Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M., *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3079.
5. Hultzs, K. C., *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 367.
6. Hultzs, K. C., *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1819.
7. Severin, R.; Doye, S., *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1407.
8. Müller, T. E.; Hultzs, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M., *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3795.
9. Dzhemilev, U. M.; Tolstikov, G. A.; Khusnutdinov, R. I., *Russ. J. Organ. Chem.* **2009**, 45, 957.
10. Hartwig, J. F.; Collman, J. P., *Organotransition metal chemistry: from bonding to catalysis*, University Science Books Sausalito, CA, California, **2010**.
11. Reznichenko, A. L.; Hultzs, K. C., en: *Hydrofunctionalization* (Eds.: Ananikov, V. P.; Tanaka, M.), Springer, Heidelberg, **2013**, Vol. 43, 51.
12. Nishina, N.; Yamamoto, Y., en: *Hydrofunctionalization* (Eds.: Ananikov, V. P.; Tanaka, M.), Springer, Heidelberg, **2013**, Vol. 43, 115.
13. Hannedouche, J.; Schulz, E., *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 4972.
14. Reznichenko, A. L.; Nawara-Hultzs, A. J.; Hultzs, K. C., en: *Stereoselective Formation of Amines* (Eds.: Li, W.; Zhang, X.), Springer, Heidelberg, **2014**, Vol. 343, 191.
15. Yim, J. C. H.; Schafer, L. L., *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6825.
16. Benson, S. W., *Thermochemical kinetics. Methods for the estimation of thermochemical data and rate parameters*, Wiley, New York, **1976**.
17. Steinborn, D.; Taube, R., *Z. Chem.* **1986**, 26, 349.
18. Roundhill, D. M., *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1.
19. Pedley, J. B., *Thermochemical data and structures of organic compounds*, TRC Data series, Thermodynamics Research Center, CRC Press, Texas, **1994**, Vol. 1.
20. Koch, H. F.; Girard, L. A.; Roundhill, D. M., *Polyhedron* **1999**, 18, 2275.
21. Taube, R., en: *Applied homogeneous catalysis with organometallic compounds* (Eds.: Cornils, B.; Herrmann, W. A.), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, 513.
22. Johns, A. M.; Sakai, N.; Ridder, A.; Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9306.
23. Hong, S.; Marks, T. J., *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 673.
24. Bytschkov, I.; Doye, S., *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 935.

25. Doye, S., *Synlett* **2004**, 2004, 1653.
26. Odom, A. L., *Dalton Trans.* **2005**, 225.
27. Müller, T. E.; Grosche, M.; Herdtweck, E.; Pleier, A. K.; Walter, E.; Yan, Y. K., *Organometallics* **2000**, 19, 170.
28. Brunet, J. J.; Chu, N. C.; Rodriguez-Zubiri, M., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 4711.
29. Hesp, K. D.; Stradiotto, M., *ChemCatChem* **2010**, 2, 1192.
30. Bernoud, E.; Lepori, C.; Mellah, M.; Schulz, E.; Hannedouche, J., *Catal. Sci. Technol.* **2015**, 5, 2017.
31. Walsh, P. J.; Baranger, A. M.; Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1708.
32. McGrane, P. L.; Jensen, M.; Livinghouse, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5459.
33. McGrane, P. L.; Livinghouse, T., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1323.
34. Leitch, D. C.; Payne, P. R.; Dunbar, C. R.; Schafer, L. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 18246.
35. Sun, Q.; Wang, Y.; Yuan, D.; Yao, Y.; Shen, Q., *Chem. Commun.* **2015**, 7633.
36. Haak, E.; Bytschkov, I.; Doye, S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3389.
37. Johnson, J. S.; Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2923.
38. Heutling, A.; Doye, S., *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1961.
39. Heutling, A.; Pohlki, F.; Doye, S., *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 3059.
40. Pohlki, F.; Heutling, A.; Bytschkov, I.; Hotopp, T.; Doye, S., *Synlett* **2002**, 2002, 799.
41. Heutling, A.; Severin, R.; Doye, S., *Synthesis* **2005**, 1200.
42. Marcšková, K.; Wegener, B.; Doye, S., *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4843.
43. Tillack, A.; Castro, I. G.; Hartung, C. G.; Beller, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2541.
44. Tillack, A.; Jiao, H. J.; Castro, I. G.; Hartung, C. G.; Beller, M., *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2409.
45. Esteruelas, M. A.; López, A. M.; Mateo, A. C.; Oñate, E., *Organometallics* **2005**, 24, 5084.
46. Esteruelas, M. A.; López, A. M.; Mateo, A. C.; Oñate, E., *Organometallics* **2006**, 25, 1448.
47. Buil, M. L.; Esteruelas, M. A.; López, A. M.; Mateo, A. C.; Oñate, E., *Organometallics* **2007**, 26, 554.
48. Li, C.; Thomson, R. K.; Gillon, B.; Patrick, B. O.; Schafer, L. L., *Chem. Commun.* **2003**, 2462.
49. Zhang, Z.; Schafer, L. L., *Org. Lett.* **2003**, 5, 4733.
50. Zhang, Z.; Leitch, D. C.; Lu, M.; Patrick, B. O.; Schafer, L. L., *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 2012.

51. Khedkar, V.; Tillack, A.; Beller, M., *Org. Lett.* **2003**, 5, 4767.
52. Tillack, A.; Khedkar, V.; Beller, M., *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8875.
53. Tillack, A.; Khedkar, V.; Jiao, H. J.; Beller, M., *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5001.
54. Shi, Y.; Ciszewski, J. T.; Odom, A. L., *Organometallics* **2001**, 20, 3967.
55. Shi, Y.; Ciszewski, J. T.; Odom, A. L., *Organometallics* **2002**, 21, 5148.
56. Cao, C.; Ciszewski, J. T.; Odom, A. L., *Organometallics* **2001**, 20, 5011.
57. Cao, C.; Ciszewski, J. T.; Odom, A. L., *Organometallics* **2002**, 21, 5148.
58. Shi, Y.; Hall, C.; Ciszewski, J. T.; Cao, C.; Odom, A. L., *Chem. Commun.* **2003**, 586.
59. Brahms, C.; Tholen, P.; Saak, W.; Doye, S., *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7583.
60. Straub, B. F.; Bergman, R. G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4632.
61. Sudupe, M.; Cano, J.; Royo, P.; Mosquera, M. E. G.; Frutos, L. M.; Castaño, O., *Organometallics* **2010**, 29, 263.
62. Cano, J.; Sudupe, M.; Royo, P., *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 4448.
63. Sun, Q.; Wang, Y.; Yuan, D.; Yao, Y.; Shen, Q., *Organometallics* **2014**, 33, 994.
64. Lühning, L. H.; Brahms, C.; Nimoth, J. P.; Schmidtman, M.; Doye, S., *ZAAC* **2015**, 641, 2071.
65. Cano, J.; Sudupe, M.; Royo, P.; Mosquera, M. E. G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7572.
66. Sudupe, M., *Tesis Doctoral* **2007**, Universidad de Alcalá.
67. Londaitsbehere, A., *Tesis Doctoral* **2016**, Universidad de Alcalá.
68. Lui, E. K. J.; Schafer, L. L., *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 713.
69. Haak, E.; Siebeneicher, H.; Doye, S., *Org. Lett.* **2000**, 2, 1935.
70. Bexrud, J. A.; Li, C.; Schafer, L. L., *Organometallics* **2007**, 26, 6366.
71. Ong, T. G.; Yap, G. P. A.; Richeson, D. S., *Organometallics* **2002**, 21, 2839.
72. Bytschkov, I.; Doye, S., *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4411.
73. Hartung, C. G.; Breindl, C.; Tillack, A.; Beller, M., *Tetrahedron* **2000**, 56, 5157.
74. Takahashi, T.; Liu, Y.; Xi, C.; Huo, S., *Chem. Commun.* **2001**, 31.
75. Castro, L. C. M.; Sortais, J. B.; Darcel, C., *Chem. Commun.* **2012**, 151.
76. Baranger, A. M.; Walsh, P. J.; Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2753.
77. Walsh, P. J.; Hollander, F. J.; Bergman, R. G., *Organometallics* **1993**, 12, 3705.
78. Lee, S. Y.; Bergman, R. G., *Tetrahedron* **1995**, 51, 4255.
79. Pohlki, F.; Doye, S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2305.
80. Sun, Q.; Wang, Y.; Yuan, D.; Yao, Y.; Shen, Q., *Dalton Trans.* **2015**, 20352.
81. Walsh, P. J.; Hollander, F. J.; Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8729.

82. Bennett, J. L.; Wolczanski, P. T., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2179.
83. Polse, J. L.; Andersen, R. A.; Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13405.
84. Bashall, A.; McPartlin, M.; Collier, P. E.; Mountford, P.; Gade, L. H.; Trösch, D. J. M., *Chem. Commun.* **1998**, 2555.
85. Duncan, A. P.; Bergman, R. G., *Chem. Rev.* **2002**, 2, 431.
86. Ward, B. D.; Maisse-François, A.; Mountford, P.; Gade, L. H., *Chem. Commun.* **2004**, 704.
87. Wang, H.; Chan, H. S.; Xie, Z., *Organometallics* **2005**, 24, 3772.
88. Vujkovic, N.; Ward, B. D.; Maisse-François, A.; Wadepohl, H.; Mountford, P.; Gade, L. H., *Organometallics* **2007**, 26, 5522.
89. Selby, J. D.; Schulten, C.; Schwarz, A. D.; Stasch, A.; Clot, E.; Jones, C.; Mountford, P., *Chem. Commun.* **2008**, 5101.
90. Weitershaus, K.; Ward, B. D.; Kubiak, R.; Müller, C.; Wadepohl, H.; Doye, S.; Gade, L. H., *Dalton Trans.* **2009**, 4586.
91. McGrane, P. L.; Livinghouse, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11485.
92. Ackermann, L.; Bergman, R. G., *Org. Lett.* **2002**, 4, 1475.
93. Ackermann, L.; Bergman, R. G.; Loy, R. N., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11956.
94. Li, Y.; Shi, Y.; Odom, A. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1794.
95. Kim, H.; Lee, P. H.; Livinghouse, T., *Chem. Commun.* **2005**, 5205.
96. Bexrud, J. A.; Beard, J. D.; Leitch, D. C.; Schafer, L. L., *Org. Lett.* **2005**, 7, 1959.
97. Thomson, R. K.; Bexrud, J. A.; Schafer, L. L., *Organometallics* **2006**, 25, 4069.
98. Wood, M. C.; Leitch, D. C.; Yeung, C. S.; Kozak, J. A.; Schafer, L. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 354.
99. Manna, K.; Ellern, A.; Sadow, A. D., *Chem. Commun.* **2010**, 339.
100. Stubbert, B. D.; Marks, T. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6149.
101. Majumder, S.; Odom, A. L., *Organometallics* **2008**, 27, 1174.
102. Leitch, D. C.; Turner, C. S.; Schafer, L. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6382.
103. Gribkov, D. V.; Hultsch, K. C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5542.
104. Knight, P. D.; Munslow, I.; O'Shaughnessy, P. N.; Scott, P., *Chem. Commun.* **2004**, 894.
105. Wang, X.; Chen, Z.; Sun, X. L.; Tang, Y.; Xie, Z., *Org. Lett.* **2011**, 13, 4758.
106. Ryu, J. S.; Li, G. Y.; Marks, T. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12584.
107. Gagné, M. R.; Stern, C. L.; Marks, T. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 275.
108. Blake, A. J.; Collier, P. E.; Dunn, S. C.; Li, W. S.; Mountford, P.; Shishkin, O. V., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 1549.

109. Zarubin, D. N.; Ustynyuk, N. A., *Usp. Khim.* **2006**, 75, 753.
110. Fout, A. R.; Kilgore, U. J.; Mindiola, D. J., *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 9428.
111. Lorber, C.; Vendier, L., *Dalton Trans.* **2013**, 12203.

Capítulo 3

- ✓ *PORTE I: HIDROAMINACIÓN INTRAMOLECULAR DE ALQUENOS. ACTIVIDAD Y QUIMIOSELECTIVIDAD.*
- ✓ *PORTE II: ESTUDIOS CINÉTICOS Y MECANÍSTICOS PARA LA REACCIÓN DE HIDROAMINACIÓN INTRAMOLECULAR DE ALQUENOS.*

***PARTE I: HIDROAMINACIÓN INTRAMOLECULAR DE ALQUENOS.
ACTIVIDAD Y QUIMIOSELECTIVIDAD.***

En el anterior capítulo se han descrito la actividad catalítica y la regioselectividad del complejo imido de titanio **6** y de los complejos de doble geometría forzada de zirconio neutro **3** y catiónico **22** en los procesos de hidroaminación intermolecular de alquinos con aminas primarias siendo el complejo **6** el catalizador más eficiente de los tres estudiados. En este tercer capítulo de la Memoria, se recoge el cuarto objetivo de este trabajo de investigación y, por tanto, se estudia el comportamiento de los mismos complejos de titanio y zirconio **3**, **6** y **22**, empleados anteriormente, en las reacciones de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos. Como se observará más adelante en el apartado de introducción, estos complejos de metales del grupo 4 se tratan de posibles catalizadores activos y eficientes en estos procesos de ciclación de aminoalquenos.

Siguiendo la misma división del capítulo anterior, la primera parte de este capítulo se inicia con una revisión de las aportaciones más significativas relacionadas con los procesos de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos catalizados principalmente por los complejos de metales del grupo 4 en términos de actividad, enantioselectividad y quimioselectividad, recogida en el apartado de los antecedentes bibliográficos. Seguidamente, se procederá con la presentación y discusión de los resultados de nuestras medidas de actividad catalítica de los catalizadores empleados, así como también la caracterización de los productos de hidroaminación obtenidos.

III.I.1. Antecedentes bibliográficos. Hidroaminación intramolecular de aminoalquenos

Como se ha comentado en el capítulo de introducción general y en el capítulo 2, los procesos de hidroaminación representan una de las transformaciones más deseadas para la química orgánica puesto que se tratan de una ruta alternativa, con una economía atómica del 100%, para la formación de las aminas, iminas y enaminas las cuales son muy importantes desde el punto de vista industrial y académico.^[1-14]

III.I.1.1. Aspectos generales:

La reacción de hidroaminación intramolecular o ciclación de aminoalquenos se trata del subcampo de la hidroaminación más estudiado, posiblemente debido a la accesibilidad relativa de este tipo de transformación comparada con la reacción intermolecular. Además, se trata de un proceso de gran utilidad a la hora de preparar compuestos heterocíclicos, tales como pirrolidinas, piperidinas o acepanos (Figura 1).^[1-14]

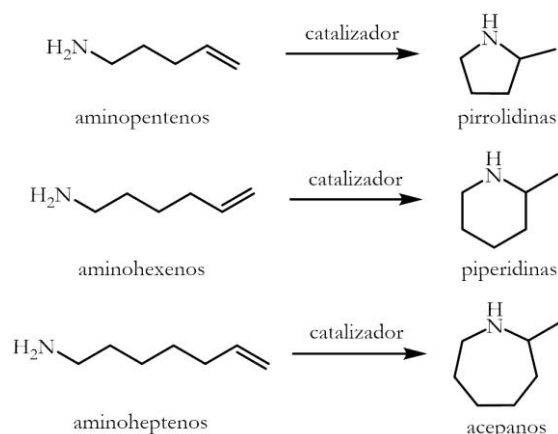
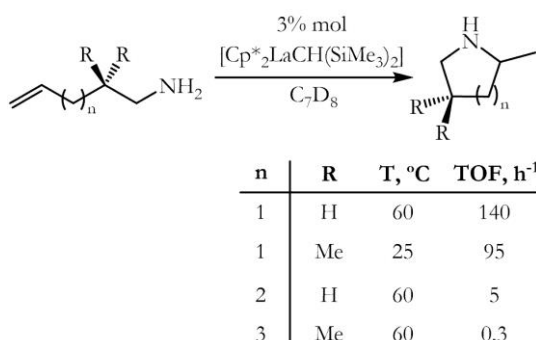


Figura 1: La ciclación de aminoalquenos conduce a la síntesis de compuestos heterocíclicos.

Al ser el proceso de hidroaminación cinéticamente desfavorable, se requiere el uso de catalizadores para la activación de los sustratos y que sean capaces de disminuir la barrera de activación.^[1, 2, 5, 6, 8, 10-21] En concreto, se ha realizado un gran progreso en el diseño de catalizadores durante las tres últimas décadas, en particular, se ha observado un mayor desarrollo con complejos de metales de tierras raras y del grupo 4 mientras que los catalizadores de metales de los grupos 1 y 2 están empezando a surgir recientemente.^[1, 2, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 14]

A lo largo de ese tiempo, se ha conseguido ciclar un gran número de sustratos aminoalqueno, siendo los más activos los aminopentenos *gem*-dialquil sustituidos. Incluso los complejos más simples como los derivados amida homolépticos de titanio $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ ^[22] y zirconio $\text{Zr}(\text{NMe}_2)_4$ ^[23] pueden ser empleados como catalizadores en la ciclación de estos sustratos. Se ha observado una serie de factores comunes a todos los sistemas catalíticos que afectan a la reactividad de los sustratos aminoalqueno:^[1, 2, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 14]

- ✓ Al aumentar el número de grupos metileno en la cadena alquílica del aminoalqueno, la velocidad de reacción de ciclación disminuye (Esquema 1).



Esquema 1: Reacción de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos terminales catalizada por los complejos lantanoceno.^[24]

Por tanto, las reacciones son más rápidas para la formación de anillos más pequeños de cinco miembros (velocidad de ciclación: $5 > 6 \gg 7$), mientras que la

formación de anillos de siete miembros a partir de aminoheptenos constituye una de las principales dificultades en el campo de la reacción de hidroaminación intramolecular, y pocos sistemas catalíticos son capaces de mediarlo.^[24-29]

- ✓ El impedimento estérico de los sustituyentes en posición β con respecto del grupo amino afecta a la actividad de los catalizadores y es lo que se conoce como el efecto de Thorpe-Ingold.^[30] La disminución del volumen estérico de los grupos geminales R provoca que el ángulo α sea mayor (Figura 2) lo que obliga a que los grupos reaccionantes X e Y se encuentren más lejos en el espacio y por tanto, hace menos favorable la ciclación.

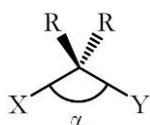
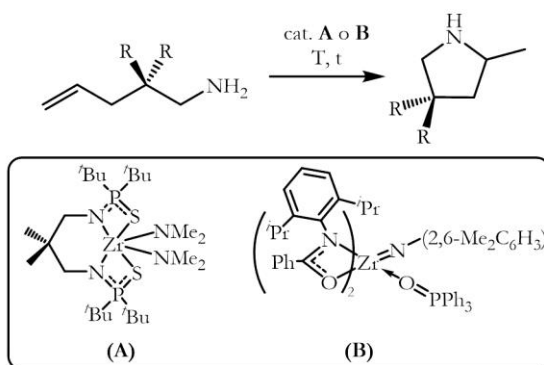


Figura 2: Efecto de Thorpe-Ingold.^[30]

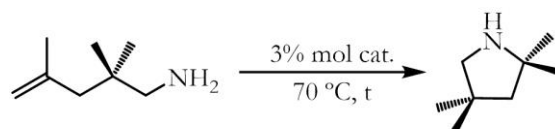
Generalmente, al disminuir el efecto de Thorpe-Ingold^[30] se requieren condiciones de reacción más duras: una mayor temperatura, un mayor tiempo de reacción o una mayor carga de catalizador, para alcanzar rendimientos altos (Esquema 2).



| Catalizador | R | [cat.]/[s], % mol | T, °C | t, h | Rendimiento, % |
|-------------|----|-------------------|-------|------|----------------|
| A | Me | 5 | 120 | 12 | 94 |
| A | H | 10 | 120 | 41 | 89 |
| B | Ph | 5 | 110 | 4 | 98 |
| B | Me | 5 | 110 | 120 | 73 |

Esquema 2: Reacción de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos terminales catalizada por los complejos bis(tiofosfinico amidato) de zirconio **A**^[31] y amidato de zirconio **B**.^[32] Observación del efecto de Thorpe-Ingold.^[30]

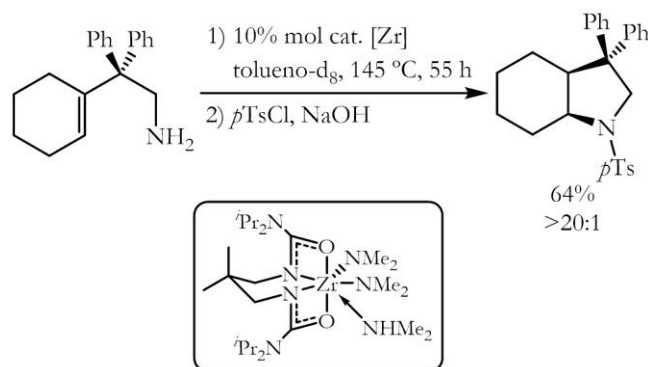
- ✓ Otra de las dificultades que presenta la mayoría de los catalizadores es la reacción de hidroaminación de aminoalquenos 1,1- y 1,2-disustituídos. Para la ciclación de este tipo de sustratos se requieren, en muchos de los casos, temperaturas altas y catalizadores estéricamente más abiertos y más reactivos (Esquema 3).^[25, 31, 33-39]



| Catalizador | t, h | Rendimiento, % |
|---|------|----------------|
| $[\text{Cp}^{\text{TMS}}_2\text{SmMe}]_2$ | 2 | 93 |
| $[\text{Y}\{\text{N}(\text{SiMe}_3)_2\}_3]$ | 8 | 94 |

Esquema 3: Ciclación de un aminopenteno 1,1-disustituido catalizada por los complejos lantanoceno.^[33, 36]

Mientras la reacción de hidroaminación de aminoalquenos trisustituidos sigue siendo un reto. Se han descrito pocos sistemas catalíticos capaces de ciclar estos sustratos, requiriéndose condiciones de reacción más duras (Esquema 4).^[27]



Esquema 4: Ciclación de un aminoalqueno con enlace doble interno y trisustituido catalizada por el complejo bis(ureato) de zirconio.^[27]

A diferencia de los procesos de hidroaminación intermolecular que pueden transcurrir con una regioselectividad Markovnikov o anti-Markovnikov, los procesos de hidroaminación intramolecular descritos en la bibliografía y catalizados por los sistemas catalíticos basados en metales de tierras raras y de los grupos 1, 2 y 4 son regioespecíficos, generando productos de inserción tipo Markovnikov. Esto implica que en el producto resultante tiene lugar, al menos, un centro estereogénico. En este punto, se han desarrollado sistemas catalíticos quirales capaces de conseguir una buena selectividad en los procesos de hidroaminación asimétrica.^[1, 2, 5, 6, 8-14] A continuación, se explicarán las características específicas de los sistemas catalíticos en los procesos de hidroaminación en términos de actividad, enantioselectividad y quimioselectividad.

III.1.1.2. Reacción de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos catalizada por los complejos de metales lantánidos y actínidos:

III.1.1.2.A. Sistemas catalíticos de metales lantánidos:

Entre las numerosas aplicaciones catalíticas de los complejos de metales lantánidos, la reacción de hidroaminación se trata de la transformación más extensamente estudiada.^[40] A pesar de su elevada sensibilidad al aire y a la humedad comparada con los metales de

transición, han demostrado ser catalizadores muy eficientes en el proceso de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos,^[8, 11, 41] mientras que en la versión intermolecular son significativamente menos eficientes y sólo se conoce un número limitado de ejemplos.^[42-46]

Estudios desarrollados por el grupo de Marks acerca de los procesos de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos, mostraron que la actividad catalítica generalmente aumenta con el aumento de la accesibilidad al centro metálico (Figura 3).^[24, 47]

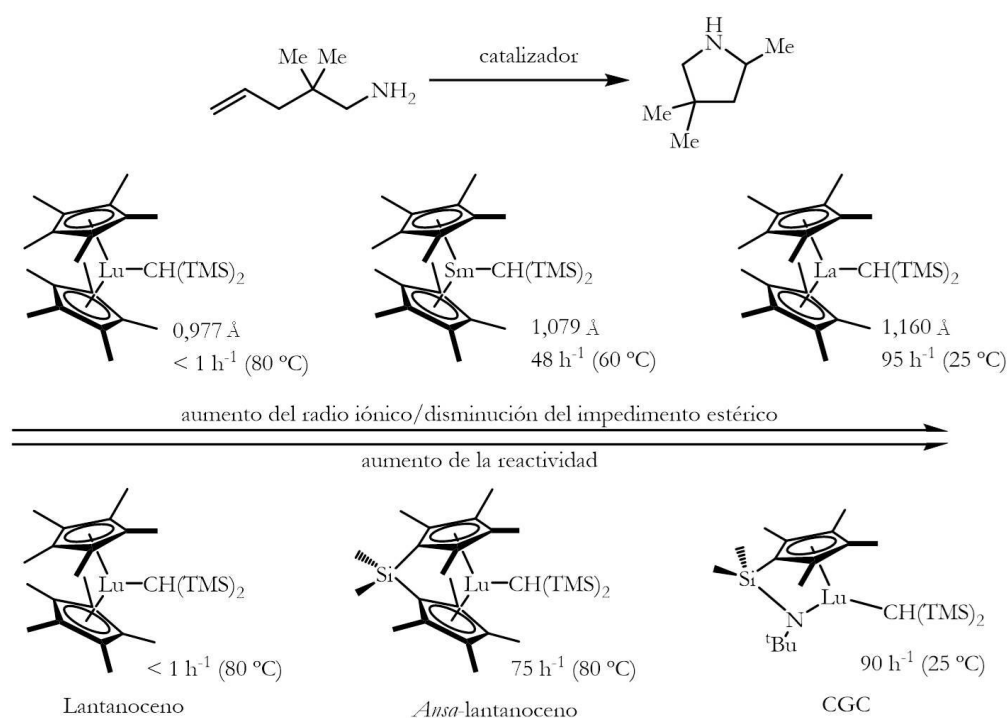
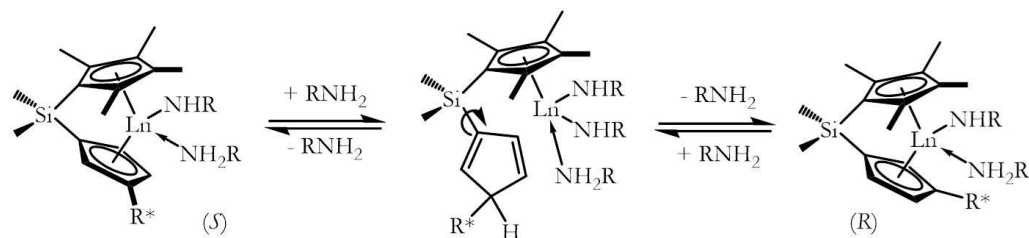


Figura 3: Actividad catalítica en los procesos de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos catalizados por los complejos lantanoceno en función de la accesibilidad al centro metálico.^[24, 47]

Se ha observado que un aumento del radio iónico del metal y una mayor esfera de coordinación, por ejemplo, en derivados *ansa*-lantanoceno, benefician las elevadas velocidades de ciclación.^[24] El grupo de Marks observó un aumento de la actividad catalítica cuando se emplean catalizadores de geometría forzada (CGC) estéricamente más abiertos y más electrófilos.^[47]

Se describió la primera versión asimétrica de esta transformación empleando como sistemas catalíticos los complejos *ansa*-lantanoceno quirales de simetría C₁ [$\{\mu\text{-SiMe}_2(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_4)\text{-(C}_5\text{H}_3\text{R}^*)\}\text{LnE}$] (en el cual E = CH(SiMe₃)₂, N(SiMe₃)₂ y Ln = La, Nd, Sm, Lu, Y) con un grupo quiral R* introducido en uno de los ligandos ciclopentadienilo tales como un grupo (-)-mentilo, (+)-neomentilo, (-)-fenil mentilo.^[48-50] A pesar de la fácil epimerización de estos complejos quirales bajo condiciones catalíticas por medio de una ruptura protolítica reversible del enlace metal-ciclopentadienilo (Esquema 5), se obtienen

pirrolidinas y piperidinas con valores de enantioselectividad de hasta 74% (a baja temperatura) y 17% (a temperatura ambiente), respectivamente.



Esquema 5: Epimerización de los complejos *ansa*-lantano-ceno quirales durante la reacción de hidroaminación.^[48-50]

Aunque estos catalizadores lantanoceno inicialmente desarrollados son sensibles al aire y a la humedad y no están disponibles comercialmente, su actividad catalítica permanece insuperable y sólo pocos ejemplos de complejos post-metaloceno pueden alcanzar niveles comparables de eficiencia catalítica.^[8, 11, 41] Además de los complejos de geometría forzada^[47, 51] y otros complejos semi-sandwich de metales de tierras raras,^[45, 52, 53] a lo largo de las últimas décadas se ha desarrollado un gran número de sistemas catalíticos que no contienen ligando ciclopentadienilo (algunos de estos ejemplos se encuentran reflejados en la figura 4), que van desde complejos tris(amido) simples $[\text{Ln}\{\text{N}(\text{SiMe}_3)_2\}_3]$ ^[36, 54, 55] o bis(amido) $[\text{Sm}\{\text{N}(\text{SiMe}_3)_2\}_2]$ ^[56] a estructuras de ligandos más elaboradas.^[25, 37, 38, 57-69]

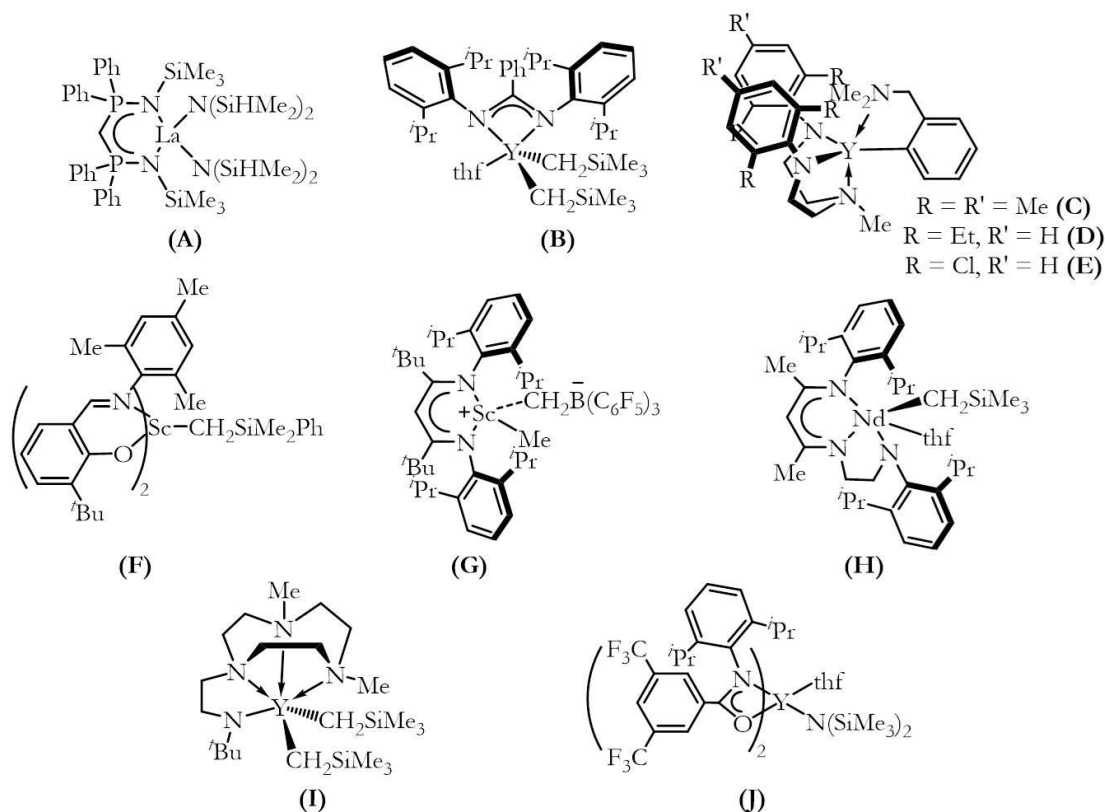


Figura 4: Algunos ejemplos de complejos no-metaloceno aquirales de metales de tierras raras como catalizadores de la reacción de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos.^[25, 55, 59, 64, 67]

Por otro lado, se han desarrollado también sistemas catalíticos quirales para la reacción de hidroaminación asimétrica^[60, 70-90] con el fin de superar el principal problema que presentan los complejos ciclopentadienilo quirales de metales de tierras raras^[43, 48-50, 91, 92] el cual consiste en la fácil epimerización, anteriormente comentada, bajo las condiciones de hidroaminación (Esquema 5).

Muchos de los sistemas catalíticos son neutros, sin embargo, son pocos los sistemas catalíticos catiónicos que han sido estudiados, cuyas reactividades son diferentes con respecto a las de los correspondientes análogos neutros. Por ejemplo, el complejo β -dicetiminato de escandio (Figura 4, **G**)^[59] y el complejo triazaciclononano-amida (Figura 4, **I**, tras tratamiento con $[\text{PhNMe}_2\text{H}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$)^[64] presentan una mayor actividad catalítica que sus análogos neutros. Sin embargo, este comportamiento no está generalizado y por tanto, se ha observado también una mayor actividad catalítica de los complejos neutros sobre los catiónicos, como ocurre por ejemplo, con el complejo benzamidinato (Figura 4, **B**).^[64]

III.1.1.2.B. Sistemas catalíticos de metales actínidos:

A diferencia de los complejos lantanoceno, se ha descrito un número limitado de complejos de metales actínidos como catalizadores activos en la ciclación de aminoalquenos. En la figura 5 se muestran algunos ejemplos.^[93-96] Por un lado, los catalizadores de geometría forzada **A** y **B** (Figura 5) muestran una elevada actividad comparable con los correspondientes complejos de metales lantánidos y pueden ser empleados para la ciclación de un amplio rango de sustratos.^[93-95] Por otro lado, el complejo ferroceno-diamido de uranio (Figura 5, **C**) es también catalíticamente activo para la ciclación de aminoalquenos, sin embargo, la velocidad de reacción es inferior.^[96]

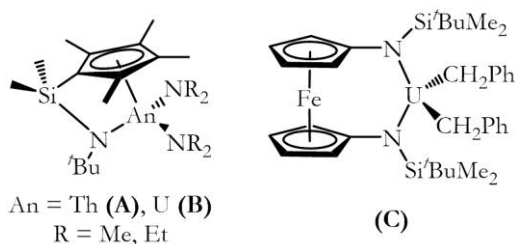


Figura 5: Catalizadores de metales actínidos para la reacción de ciclación de aminoalquenos.^[93, 95, 96]

III.1.1.3. Reacción de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos catalizada por los complejos de metales de los grupos principales:

A pesar de que los catalizadores de metales lantánidos presentan una reactividad insuperable en los procesos de hidroaminación intramolecular, el desarrollo de sistemas catalíticos más robustos, ambientalmente benignos, y fácilmente disponibles sigue siendo uno de los principales objetivos que tienen planteados muchos grupos de investigación. Los complejos de metales de los grupos principales presentan un número de características comunes con los complejos de metales lantánidos como, por ejemplo, el elevado carácter electropositivo del catión.^[5, 6, 8, 10, 11, 13]

III.I.1.3.A. Sistemas catalíticos de metales del grupo 1:

Los compuestos de litio podrían ser catalizadores muy deseables dado que los precursores organometálicos, tales como complejos alquilo, están fácilmente disponibles.^[97, 98] Sin embargo, la principal desventaja del uso de este tipo de catalizadores es la elevada basicidad de los derivados amido de litio, los cuales pueden conducir a reacciones no deseadas como la isomerización del enlace doble.

Por otro lado, el compuesto diamidobinaftil dilitio (*S,S,S*)-**A** (Figura 6) constituye el primer ejemplo de un catalizador quiral de un metal del grupo principal para la reacción de hidroaminación intramolecular asimétrica de aminoalquenos.^[99] Permite reacciones de aminoalquenos *gem*-disustituídos primarios, por debajo de la temperatura ambiente, con enantioselectividades *ee* de hasta 85%. En años recientes se ha realizado un número limitado de estudios en la reacción de hidroaminación asimétrica catalizada por complejos de metales alcalinos quirales^[99-101] y además, el alcance de los sustratos es limitado siendo capaces de activar principalmente la ciclación de aminopentenos *gem*-dialquil sustituidos.

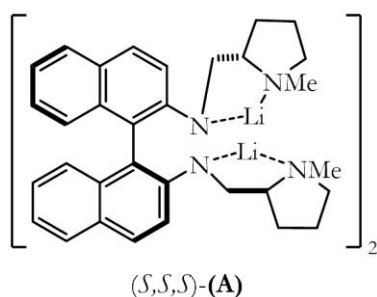


Figura 6: Catalizador de litio quiral para la reacción de hidroaminación asimétrica de aminoalquenos.^[99]

III.I.1.3.B. Sistemas catalíticos de metales del grupo 2:

Los complejos de metales alcalinotérreos son menos básicos que los compuestos de litio y, por tanto, se tratan de candidatos prometedores para el desarrollo de catalizadores eficientes.^[5, 6, 8, 10, 11, 13] Recientemente, se han descrito varios sistemas catalíticos basados en metales del grupo 2 los cuales se muestran en la figura 7. Se ha observado que la influencia del tamaño, medida por efecto del radio iónico en la actividad catalítica, es menos sencilla para los catalizadores de metales alcalinotérreos comparada con los catalizadores de metales lantánidos. Generalmente, se observa una elevada actividad catalítica para los complejos de calcio siendo, por tanto, menos reactivos los complejos de magnesio y estroncio.^[26, 102-104] Sin embargo, los complejos bis(imidazolin-2-ilideneil)borato **F** y **G** (Figura 7) parecen ser una excepción, puesto que el complejo de estroncio **G** presenta una reactividad superior a la de su análogo derivado de calcio **F**.^[105]

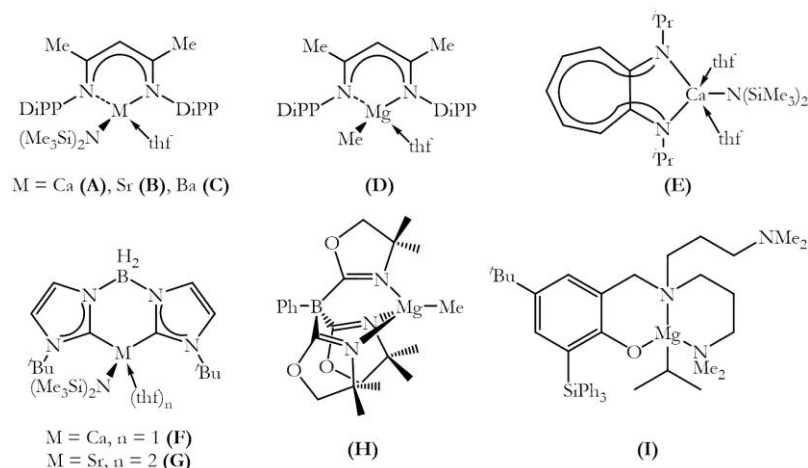


Figura 7: Catalizadores de metales alcalinotérreos (DiPP = 2,6-diisopropilfenilo).^[26, 102, 103, 105-109]

El principal problema que presenta la mayoría de los compuestos heterolépticos (sustancias con dos o más grupos distintos) de metales alcalinotérreos es la posibilidad de sufrir un equilibrio de Schlenk con sus respectivas especies homolépticas (sustancias que sólo tienen un tipo de ligando) cuando están en disolución (Esquema 6). Esto es un inconveniente desde el punto de vista catalítico, puesto que da lugar a tres especies potencialmente activas con la consiguiente pérdida del control sobre la actividad y selectividad del proceso catalítico. Por ello, un objetivo importante es diseñar especies bien definidas que sean estables, frente a este proceso, bajo las condiciones de hidroaminación.^[5, 6, 8, 10, 11, 13]



Esquema 6: Equilibrio de Schlenk.

La indeseada redistribución de ligandos depende de dos factores: 1) es más fácil para iones metales alcalinotérreos más grandes, por ello los complejos de magnesio son probablemente los candidatos más prometedores para obtener catalizadores estables; 2) los factores estéreo-electrónicos del fragmento ligando pueden activar la facilidad de sufrir subreacciones no deseadas.^[5, 6, 8, 10, 11, 13] Teniendo en cuenta estos factores, se describe la supresión de la redistribución del ligando en los complejos quelantes polidentados tris(oxazolil)borato **H** (Figura 7)^[109] y aminofenolato **I** (Figura 7),^[108] aunque ambos presentan una reactividad inferior a la del complejo de magnesio **D** (Figura 7). El equilibrio de Schlenk también puede ser eliminado por medio del uso de un ligando imina-amido bidentado.^[110]

Nuestro grupo de investigación desarrolló catalizadores de doble geometría forzada de magnesio^[111, 112] y calcio^[111] (Figura 8) cuyas correspondientes actividades catalíticas en los procesos de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos *gem*-disustituídos primarios fueron estudiadas. Como se observa en la figura 8, estos derivados se encuentran estabilizados por medio de ligandos con dos diferentes grupos dadores hemilábiles neutros unidos al anillo ciclopentadienilo, los cuales evitan la reacción de redistribución de ligandos.

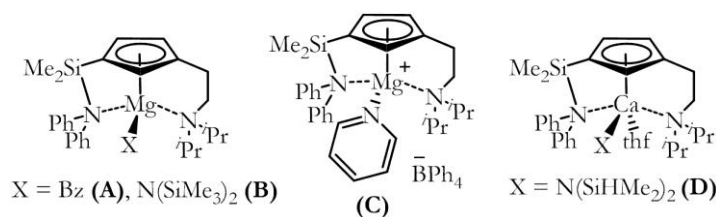
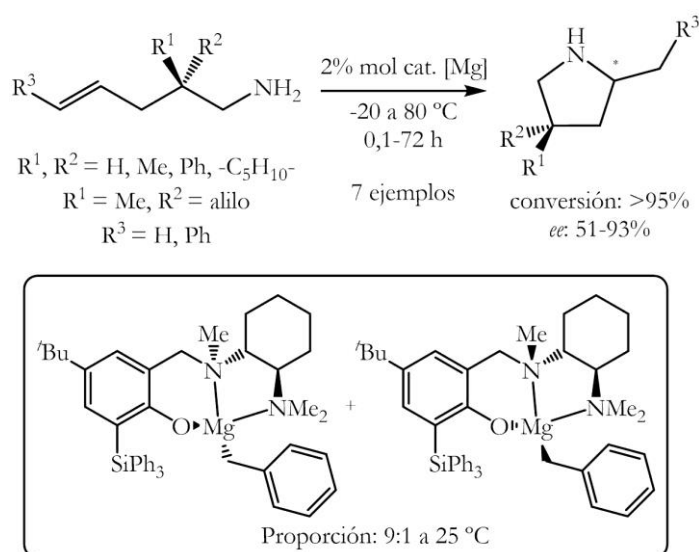


Figura 8: Complejos de doble geometría forzada de magnesio^[111, 112] y calcio^[111] sintetizados por nuestro grupo de investigación.

La reactividad de estos sistemas catalíticos depende, además del impedimento estérico de los sustituyentes del sustrato aminoalqueno, de la naturaleza del metal siendo más reactivos los catalizadores de magnesio neutros y catiónico **A-C** (Figura 8) que el análogo heteroléptico de calcio **D** (Figura 8). Además, el compuesto de magnesio catiónico **C** (Figura 8) es menos activo que los derivados de magnesio neutros **A** y **B** (Figura 8), mientras que los complejos de magnesio neutros **A** y **B** (Figura 8) presentan una actividad catalítica similar.

En los ejemplos descritos sobre los procesos catalíticos de hidroaminación asimétrica mediados por los complejos de metales alcalinotérreos,^[99, 113-117] la redistribución del ligando es un problema muy importante puesto que disminuye la enantioselectividad.^[99, 113-116] Al igual que ocurre con los complejos de metales alcalinos, se ha aplicado un número limitado de complejos de metales alcalinotérreos quirales en los procesos de ciclación asimétrica de aminoalquenos.^[99, 113-117] El grupo de Hultzsch describió la síntesis de ligandos fenoxiamina quirales capaces de resistir a las reacciones de redistribución de ligandos bajo las condiciones de hidroaminación.^[117] Por tanto, los correspondientes complejos de magnesio quirales (Esquema 7) pueden alcanzar altas enantioselectividades *ee* de hasta 93% y además, presentan una reactividad superior^[117] a la del análogo aquiral **I** (Figura 7).^[108]



Esquema 7: Reacción de hidroaminación intramolecular asimétrica de aminoalquenos mediada por los complejos fenoxiamina de magnesio quirales.^[117]

III.1.1.4. Reacción de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos catalizada por los complejos de metales del grupo 4:

Tras la publicación alrededor del año 2004 de los primeros artículos sobre la reacción de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos mediada por los complejos de metales del grupo 4, dicho campo se ha desarrollado rápidamente. Los sistemas catalíticos de metales del grupo 4 (Figura 9) presentan unas características que difieren de las que presentan los catalizadores de metales de tierras raras y alcalinotérreos:^[5, 6, 8, 10, 11, 13, 14]

- 1) A pesar de los avances importantes, la reactividad de los catalizadores de metales del grupo 4 sigue siendo inferior a la de los catalizadores de metales de tierras raras, con lo que implica unas cargas del catalizador y unas temperaturas de reacción mayores.
- 2) La mayoría de los sistemas catalíticos descritos está restringida a sustratos *gem*-dialquil activados y a fracciones de alquenos terminales.
- 3) A veces, las duras condiciones de reacción provocan subreacciones tales como la isomerización del enlace doble^[23] o la hidroaminoalquilación,^[118-120] las cuales se comentarán más adelante. Por ello, es importante diseñar sistemas catalíticos que sean quimioselectivos.
- 4) A diferencia de los complejos de metales de tierras raras, sólo unos pocos sistemas catalíticos son capaces de ciclar tanto aminoalquenos primarios como secundarios.

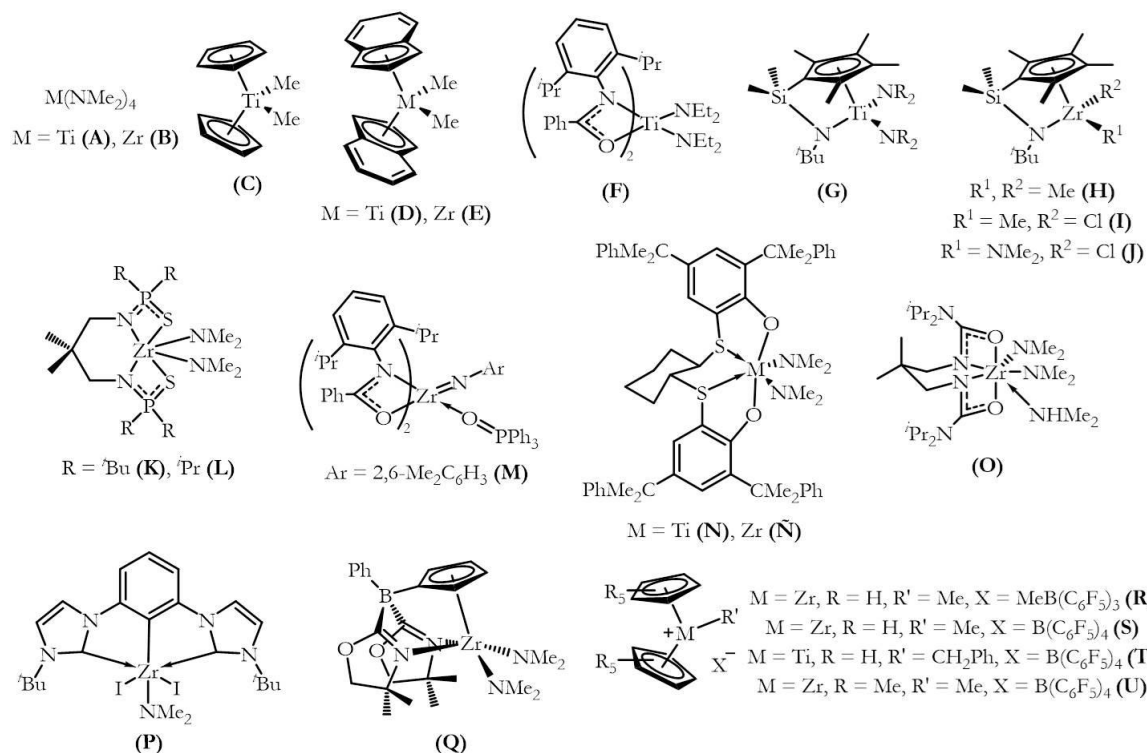
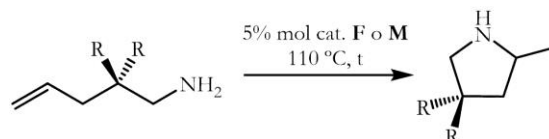


Figura 9: Catalizadores de metales del grupo 4 para la reacción de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos.^[22, 23, 27, 31, 32, 94, 121-125]

Cabe destacar que, a diferencia de lo que ocurre en los procesos de hidroaminación intermolecular de alquinos (Capítulo 2), generalmente los catalizadores de zirconio son más reactivos que los análogos de titanio en la reacción de hidroaminación intramolecular de alquenos,^[5, 6, 8, 10, 11, 13, 14] como se observa, por ejemplo, en la comparación de la actividad catalítica del complejo bis(amidato) de titanio **F** (Figura 9) con el complejo bis(amidato) imido de zirconio **M** (Figura 9, Esquema 8).^[32]



| Catalizador | R | t, h | Rendimiento, % |
|-------------------|----|------|----------------|
| F (M = Ti) | Me | 120 | 25 |
| M (M = Zr) | Me | 120 | 73 |
| F (M = Ti) | Ph | 10 | 90 |
| M (M = Zr) | Ph | 4 | 98 |

Esquema 8: Procesos de hidroaminación intramolecular de aminopentenos activados catalizados por los complejos bis(amidato) de titanio **F** (Figura 9) y bis(amidato) imido de zirconio **M** (Figura 9).^[32]

Muchos de los sistemas catalíticos neutros de metales del grupo 4 son inactivos en ausencia de sustituyentes *gem*-dialquilo en el aminoalqueno, excepto los compuestos bis(tiofosfínico amidato) **K** y **L** (Figura 9), los cuales catalizan la ciclación del aminopenteno simple, aunque se requieren elevadas temperaturas (120 y 150 °C, respectivamente).^[31, 77] Además y como se ha comentado anteriormente, la mayoría de estos catalizadores neutros no media la ciclación de aminoalquenos secundarios, lo que concuerda con la hipótesis de que estos catalizadores generan un complejo metal imido catalíticamente activo el cual no puede formarse con aminas secundarias (capítulo Introducción general, apartado II.1.A.).^[5, 6, 8, 10, 11, 13, 14] Sin embargo, sólo pocos sistemas catalíticos, por ejemplo, el catalizador de geometría forzada de zirconio **J** (Figura 9), el complejo bis(ureato) **O** (Figura 9), Zr(NMe₂)₄ **B** (Figura 9), entre otros, son capaces de ciclar también aminoalquenos secundarios,^[23, 27, 94] con lo que en estos casos sufren un mecanismo similar al de los lantánidos, produciéndose la inserción de la olefina en un enlace σ metal-amido (capítulo Introducción general, apartado II.1.B.).^[5, 6, 8, 10, 11, 13, 14]

Por otro lado, los complejos catiónicos alquilzirconoceno [Cp₂ZrMe]⁺[X]⁻ (X⁻ = MeB(C₆F₅)₃⁻ **R**, B(C₆F₅)₄⁻ **S**) (Figura 9), los cuales son isoelectrónicos con los complejos lantanoceno, ciclan fácilmente aminoalquenos secundarios en disolventes aromáticos con cargas catalíticas tan bajas como 1% en mol, notablemente incluso en ausencia de sustituyentes *gem*-dialquilo; mientras los complejos catiónicos titanoceno [Cp₂Ti(CH₂Ph)]⁺[B(C₆F₅)₄]⁻ (Figura 9, **T**) y permetilzirconoceno [Cp*₂ZrMe]⁺[B(C₆F₅)₄]⁻ (Figura 9, **U**) presentan una actividad catalítica inferior.^[121] Todos ellos, por el contrario, no son activos en la reacción de hidroaminación de aminoalquenos primarios puesto que,

en este caso, se produce una fácil α -desprotonación del complejo catiónico metal amido catalíticamente activo dando lugar a una especie metal imido menos reactiva.

III.1.1.4.A. Reacción de hidroaminación intramolecular asimétrica de aminoalquenos:

El desarrollo de los catalizadores de metales del grupo 4 para el proceso de hidroaminación intramolecular de alquenos ha permitido también la síntesis de sistemas quirales para la reacción de hidroaminación asimétrica (Figura 10).

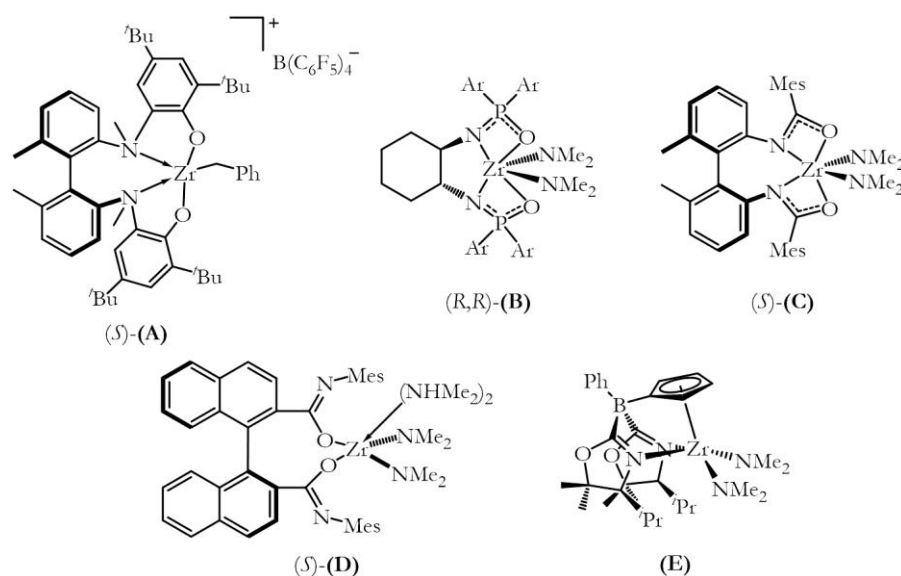


Figura 10: Catalizadores quirales de metales del grupo 4 para la reacción de hidroaminación asimétrica (Ar = 3,5-Me₂C₆H₃ y Mes = 2,4,6-Me₃C₆H₂).^[28, 126-132]

Como se ha comentado anteriormente, muchos de los sistemas catalíticos de metales del grupo 4 presentan una reactividad y un alcance de los sustratos inferiores comparado con muchos de los catalizadores de metales de tierras raras y alcalinotérreos y, por tanto, generalmente se requieren cargas altas de catalizador y temperaturas de reacción elevadas.^[5, 6, 8, 10, 11, 13, 14] Sin embargo, el desarrollo reciente de los catalizadores de zirconio zwitteriónicos con reactividades y selectividades significativamente mejoradas,^[125, 132] promete cerrar esta brecha.

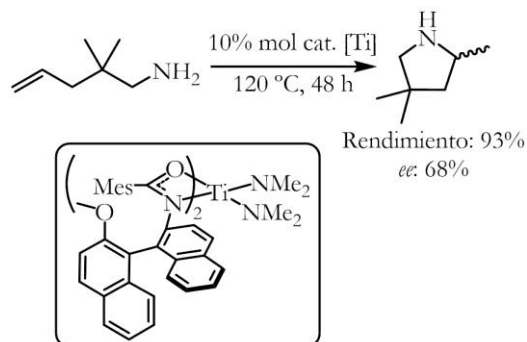
La primera reacción de hidroaminación asimétrica mediada por un catalizador quiral de metal del grupo 4 empleando el complejo aminofenolato catiónico (*S*)-**A** (Figura 10), fue descrita por el grupo de Scott.^[126] Dicho catalizador es capaz de ciclar fácilmente aminoalquenos secundarios con valores de enantioselectividad *ee* de hasta 82%. Sin embargo, los aminoalquenos primarios no reaccionan bajo esas condiciones de reacción, posiblemente debido a la generación del complejo metal imido no reactivo en un mecanismo de inserción (capítulo Introducción general, apartado II.1.B.), como se ha comentado anteriormente.^[121, 126, 133] Además, los sistemas catalíticos catiónicos son tendentes a la isomerización del enlace doble por medio de la activación del enlace C-H, la cual puede provocar una disminución considerable de la enantioselectividad y del rendimiento del producto.^[126]

Los derivados neutros generalmente reaccionan únicamente con aminoalquenos primarios y las temperaturas de reacción son generalmente más altas (110-135 °C).^[5, 6, 8, 10, 11, 13, 14] El complejo bis(fosfínico amido) de zirconio quiral (*R,R*)-**B** (Figura 10), muestra una reactividad y enantioselectividad superiores para la ciclación de aminoalquenos primarios,^[127] principalmente aminopentenos con enantioselectividades *ee* tan altas como 80%. Selectividades más altas de hasta 93% de *ee* se observan con el complejo bis(amidato) de zirconio (*S*)-**C** (Figura 10),^[128-131] pero a diferencia de los complejos **A** y **B** (Figura 10), únicamente los sustratos *gem*-disustituídos son reactivos.

El complejo binaftalenodicarboxamido de zirconio (*S*)-**D** (Figura 10) presenta una mayor reactividad que el complejo (*S*)-**C** (Figura 10) por el modo de unión κ^1 más abierto de los ligandos N-mesitil amidato.^[128, 134] Este aumento de la reactividad pudo utilizarse para reducir las cargas de catalizador y las temperaturas de reacción en la formación de pirrolidinas, aunque las selectividades son menores en comparación con el complejo (*S*)-**C** (Figura 10). El aumento de la reactividad también permite la ciclación del aminohepteno *gem*-difeníl sustituido dando lugar al acepano en un 60% de *ee*. Cabe destacar, y como se comentará en el siguiente apartado, que los aminohexenos y aminoheptenos frecuentemente sufren reacciones de hidroaminoalquilación (vía activación del enlace C-H en posición α) en lugar de reacciones de hidroaminación (vía activación del enlace N-H).^[118-120]

Finalmente, se logró un avance importante en términos de actividad catalítica y selectividad con la introducción del complejo zwitteriónico quiral ciclopentadienil-bis(oxazolidinil) borato de zirconio **E** (Figura 10),^[132] el cual presenta un aumento de la reactividad lo que permite que las reacciones transcurran a temperaturas tan bajas como -30 °C. Se consiguen enantioselectividades *ee* de hasta 98% para aminopentenos.

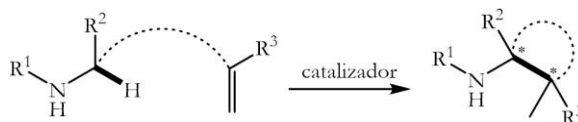
A diferencia de los catalizadores quirales de zirconio anteriormente descritos para los que se obtienen productos de hidroaminación con enantioselectividades *ee* de hasta 98%, el complejo bis(amidato) de titanio quiral constituye el catalizador enantioselectivo más prometedor para la reacción de hidroaminación intramolecular asimétrica de alquenos empleando un catalizador de titanio. La enantioselectividad alcanzada es únicamente de hasta 68% de exceso enantiomérico *ee* (Esquema 9).^[135]



Esquema 9: Reacción de hidroaminación asimétrica catalizada por un complejo de titanio quiral.^[135]

III.1.1.4.B. Hidroaminoalquilación (HAA) vs. hidroaminación (HA) intramolecular:

La reacción de hidroaminoalquilación se trata de un método de formación de un enlace $C(sp^3)-C(sp^3)$ obteniendo aminas altamente sustituidas con una economía atómica del 100% y consiste en la adición de un enlace $\alpha-C-H$ de hibridación sp^3 y adyacente al átomo de nitrógeno sobre el enlace doble $C=C$ (Esquema 10).^[118-120]



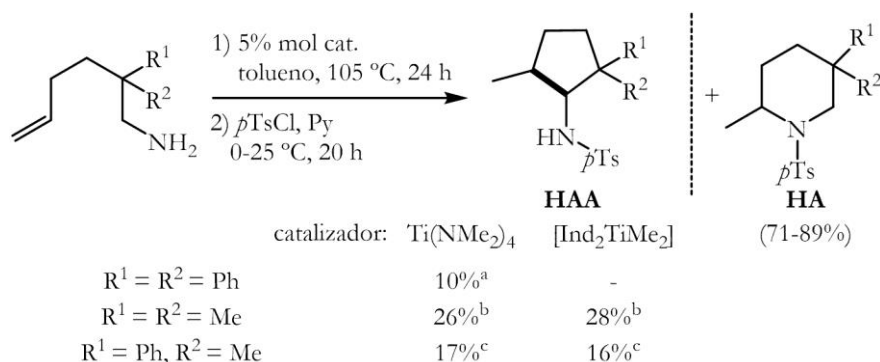
Esquema 10: Reacción de hidroaminoalquilación (HAA) inter- e intramolecular.

Esta reacción fue originalmente observada en 1980 por Maspero y Nugent.^[136, 137] Sin embargo, no fue hasta el año 2007 cuando se empezó a investigar este tipo de procesos catalíticos.^[138] Se han desarrollado sistemas catalíticos basados en los metales rutenio,^[139, 140] iridio,^[141] del grupo 5,^[136-138, 142-152] zirconio^[153, 154] y titanio.^[29, 155-169] Mientras que las reacciones de hidroaminoalquilación catalizadas por los complejos de rutenio^[139, 140] e iridio^[141] están limitados a sustratos que contienen grupos dirigentes adicionales y los catalizadores de zirconio^[153, 154] pueden ser usados para la reacción de hidroaminoalquilación de aminoalquenos; los complejos de metales del grupo 5^[136-138, 142-152] y titanio^[29, 155-169] median las reacciones catalíticas inter- e intramolecular de una amplia variedad de sustratos.

En las reacciones intermoleculares, la elevada barrera energética que presenta el proceso de hidroaminación intermolecular de alquenos y aminas, hace que no se observen productos de hidroaminación no deseados en la reacción de hidroaminoalquilación intermolecular.

Por el contrario, en el caso de la reacción intramolecular, la ruta de la reacción de hidroaminación es energéticamente más factible y generalmente domina sobre el proceso de hidroaminoalquilación.^[118-120]

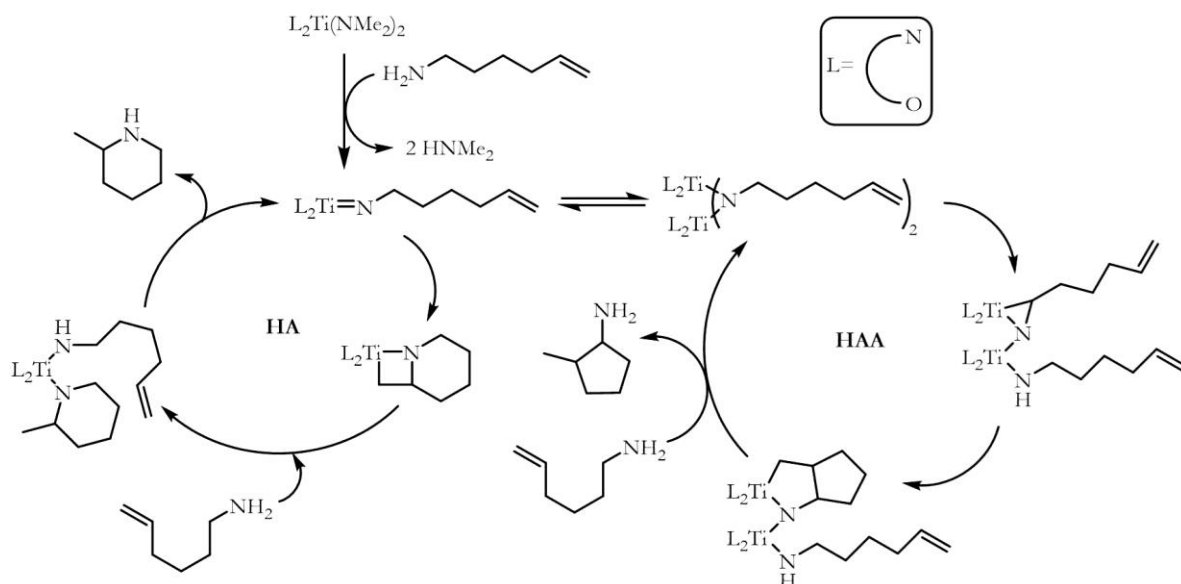
Los intentos recientes de reactividad en los procesos de hidroaminoalquilación intramolecular con aminoalquenos resultan en mezclas de productos de hidroaminación e hidroaminoalquilación.^[118-120] El grupo de Doye observó el producto de hidroaminoalquilación como subproducto en la reacción de ciclación de aminoalquenos catalizada por $Ti(NMe_2)_4$ e $[Ind_2TiMe_2]$ (Esquema 11).^[155]



Esquema 11: Ciclación intramolecular de aminoalquenos primarios. ^a Se obtiene un único diastereómero.

^b *cis/trans* = 4:1. ^c proporción = 4:1.^[155]

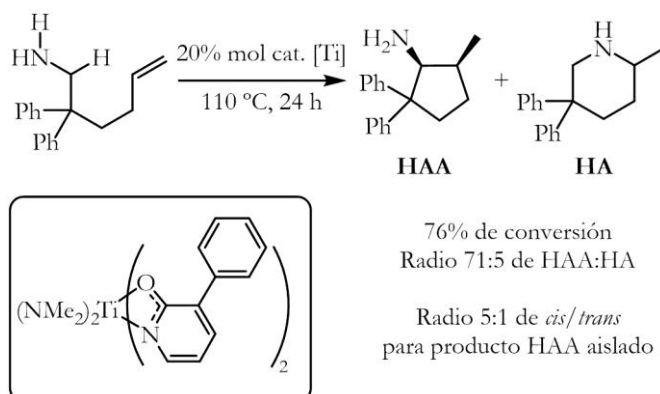
Por el contrario, no se observó reactividad de hidroaminoalquilación con otros complejos indenilo de zirconio y hafnio $[\text{Ind}_2\text{MMe}_2]$ ($\text{M} = \text{Zr}$ y Hf). Con el fin de superar este problema de selectividad, se han realizado esfuerzos centrados en el control del sustrato para la reactividad de la hidroaminoalquilación intramolecular selectiva. Por ejemplo, los sustratos que favorecen la formación de anillos de seis miembros por hidroaminoalquilación sobre la formación de anillos de siete miembros menos favorables vía hidroaminación, dan lugar preferentemente al producto del proceso de hidroaminoalquilación.^[118-120, 153, 155-157, 159] Sin embargo, con la evidencia de que los catalizadores de titanio para la reacción de hidroaminoalquilación dan lugar a complejos titanaciridina, los cuales se tratan de intermediarios en el ciclo catalítico del proceso, aquellos ligandos que favorecen la formación de complejos imido puenteados son usados para lograr el control de la selectividad a través del catalizador (Esquema 12).^[170]



Esquema 12: Competencia de los ciclos catalíticos de hidroaminación (HA) e hidroaminoalquilación (HAA) con sustratos aminoalqueno primarios y mediados por el complejo de titanio.^[170]

El primer artículo donde se observa el control de la selectividad por medio del catalizador para la reacción de hidroaminoalquilación intramolecular sobre el proceso de

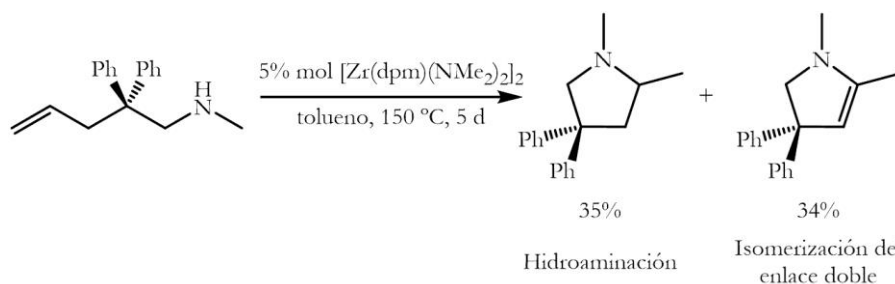
hidroaminación fue descrito por el grupo de Schafer.^[163, 170] El complejo bis(3-fenil-2-piridonato) bis(dimetilamido) de titanio es quimioselectivo en la ciclación de anillos de cinco y seis miembros (vía hidroaminoalquilación) dando lugar a productos cicloalquilamina (Esquema 13). Se cree que la reacción de hidroaminoalquilación catalítica selectiva resulta de la formación preferente de complejos dinucleares debido al ligando piridonato 3-sustituido.



Esquema 13: Preferencia de la reacción de hidroaminoalquilación sobre el proceso de hidroaminación del aminohexeno. Control de la quimioselectividad por el catalizador de titanio.^[163, 170]

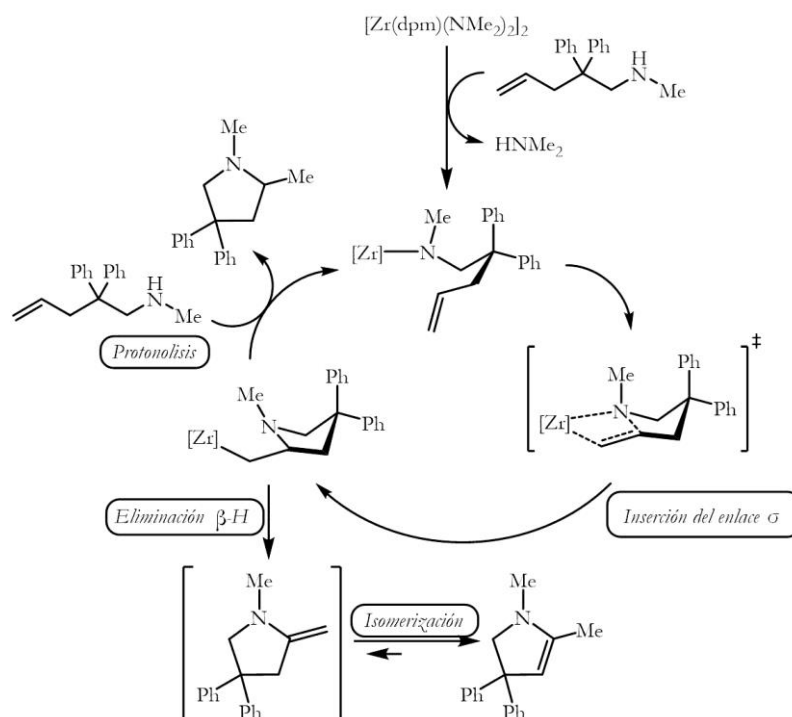
III.1.1.4.C. Isomerización del enlace doble:

Otra de las subreacciones que puede tener lugar en el proceso de hidroaminación intramolecular es la isomerización del enlace doble.^[5, 6, 8, 10, 11, 13, 14] Dicha subreacción es observada en la reacción de ciclación del aminoalqueno secundario 2,2-difenil-N-metilpent-4-en-1-amina catalizada por el complejo $[\text{Zr}(\text{dpm})(\text{NMe}_2)_2]_2$ ($\text{dpm} = \eta^5, \eta^1\text{-5,5-dimetildipirrolilmetano}$) (Esquema 14).^[23]



Esquema 14: La reacción de ciclación del aminoalqueno 2,2-difenil-N-metilpent-4-en-1-amina catalizada por el complejo $[\text{Zr}(\text{dpm})(\text{NMe}_2)_2]_2$.^[23]

Los autores propusieron la eliminación del hidruro en β tras el paso de la inserción como mecanismo de formación del producto de isomerización (Esquema 15).



Esquema 15: Ciclo catalítico propuesto para la formación de los productos de hidroaminación e isomerización del enlace doble.^[23]

III.1.2. Hidroaminación intramolecular de aminoalquenos catalizada por complejos de geometría forzada de titanio y zirconio

En este apartado se describen los resultados encontrados en los estudios de actividad catalítica de los derivados con uno o dos puentes silil- η^1 -amido de titanio y zirconio en los procesos de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos (primarios y secundarios), examinando los factores que pueden afectar al proceso. Según lo comentado en el inicio de este capítulo, como precatalizadores se ha decidido emplear el complejo imido de titanio $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]\}(\text{N}^t\text{Bu})(\text{Py})]$ **6** el cual ha sido obtenido en el estudio de reactividad (Capítulo 1, primera parte) y los complejos de doble geometría forzada de zirconio neutro $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]_2\}(\text{Me})]$ **3**^[171] y catiónico $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]_2\}][\text{MeB}(\text{C}_6\text{F}_5)_3]$ **22**^[172] cuyas síntesis han sido descritas por nuestro grupo de investigación (Figura 11).

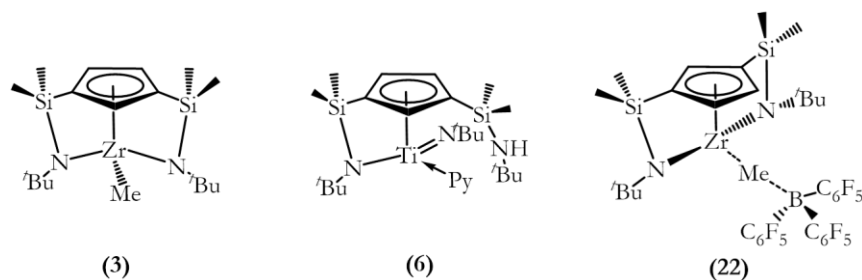


Figura 11: Sistemas precatalíticos empleados en las reacciones de hidroaminación intramolecular.^[171, 172]

De acuerdo con lo observado en el apartado de antecedentes bibliográficos y a diferencia de lo que ocurre en la reacción de hidroaminación intermolecular de alquinos, cabe esperar que el complejo de titanio **6** presente peor actividad catalítica que los derivados de zirconio **3** y **22**. Además, nuevamente será interesante estudiar la actividad catalítica del complejo catiónico **22** puesto que al ser isoelectrónico con los complejos lantanoceno los cuales se han observado que presentan excelentes reactividades en la reacción de hidroaminación intramolecular de alquenos, se espera que presente una actividad alta y que las reacciones de hidroaminación transcurran en condiciones más suaves en comparación con el análogo derivado neutro **3**.

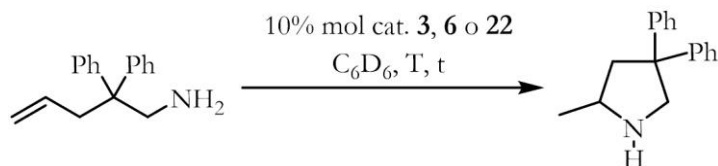
III.1.2.1. Estudio preliminar. Reacción de hidroaminación intramolecular de 2,2-difenilpent-4-enamina:

Se ha procedido al estudio del comportamiento catalítico de los complejos de geometría forzada **3**, **6** y **22** en las reacciones de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos primarios, y para ello primero se ha realizado un estudio preliminar a escala de tubo de RMN buscando las condiciones óptimas de reacción en las que dichos sistemas catalíticos muestran una mayor reactividad. Además, se ha estudiado la influencia de la naturaleza del centro metálico en la actividad catalítica de estos procesos de hidroaminación.

Todos los ensayos se han llevado a cabo en tubos de RMN con cierre de teflón. La cantidad de disolvente de la reacción (C_6D_6) y de sustrato ha sido de 0,5 mL y 0,5 mmol, respectivamente, obteniendo por tanto concentraciones de aminoalqueno en todos los casos de $1 \text{ mol} \cdot L^{-1}$. Como sustrato aminoalqueno se ha elegido 2,2-difenilpent-4-enamina. Se trata de un aminoalqueno *gem*-disustituido activado primario con grupos fenilo voluminosos y utilizado frecuentemente en los estudios de hidroaminación intramolecular catalizados por los complejos de metales del grupo 4, obteniendo generalmente buenos resultados.^[22, 23, 32, 122-124, 128, 130-132] Por otro lado, la cantidad de catalizador empleada ha sido del 10% en mol con respecto al sustrato. Cabe mencionar que el complejo de zirconio catiónico **22** se ha generado “*in situ*” y a temperatura ambiente por reacción entre el análogo derivado neutro **3** y $B(C_6F_5)_3$ en proporción molar 1:1.^[172] Además, se ha estudiado el efecto de la temperatura de reacción en la actividad catalítica. La temperatura a la que se ha llevado a cabo varía entre 25 y 100 °C, de acuerdo a la actividad encontrada para cada caso.

El progreso de la reacción de hidroaminación intramolecular/ciclación se ha seguido por RMN- 1H . Por comparación de la integral de las señales de los productos de hidroaminación con respecto de un patrón interno, en este caso mesitileno (1,3,5-trimetilbenceno), se ha podido conocer la conversión alcanzada en cada punto de la reacción. La tabla 1 muestra los resultados obtenidos.

Tabla 1: Estudio preliminar a escala de tubo de RMN de la reacción de hidroaminación intramolecular de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por los complejos **3**, **6** y **22**.



| Entrada | Catalizador | T, °C | t, h | Conversión, ^a % |
|---------|------------------------|-------|------|----------------------------|
| 1 | 3 | 25 | 24 | - |
| 2 | 3 | 80 | 24 | 95 |
| 3 | 3 | 80 | 48 | 99 |
| 4 | 3 | 100 | 8 | 97 |
| 5 | 3 | 100 | 24 | 99 |
| 6 | 6 | 25 | 24 | - |
| 7 | 6 | 100 | 24 | 84 |
| 8 | 22 ^b | 25 | 48 | 92 |
| 9 | 22 ^b | 40 | 12 | 86 |
| 10 | 22 ^b | 40 | 24 | 99 |
| 11 | 22 ^b | 50 | 8 | 99 |

^a Condiciones de reacción: aminoalqueno (0,5 mmol, 1M), catalizador **3**, **6** o **22** (0,05 mmol, 10% mol), C₆D₆ (500 μL); obtenido por RMN-¹H mediante integración de la señal del producto frente a la señal del patrón interno (mesitileno); ^b el complejo catiónico **22** se ha generado “*in situ*” añadiendo 300 μL de C₆D₆ a temperatura ambiente sobre una mezcla sólida de **3** y B(C₆F₅)₃ en proporción molar 1:1.

Cabe destacar que únicamente en el caso del complejo de zirconio catiónico **22**, el proceso de hidroaminación transcurre a temperatura ambiente a diferencia de los otros dos compuestos **3** y **6** siendo, por tanto, el sistema catalítico más activo de los tres empleados (Tabla 1, entradas 1, 6 y 8). Este hecho puede atribuirse a la mayor acidez de Lewis del centro metálico en el complejo catiónico así como también al mayor centro de coordinación disponible para los sustratos. Además, como se ha comentado anteriormente, al ser isoelectrónico con los complejos lantanoceno cabe esperar que la reacción de hidroaminación intramolecular pueda transcurrir en condiciones más suaves. Un aumento de la temperatura de 25 a 40 °C y de 40 a 50 °C en las correspondientes reacciones de ciclación de 2,2-difenilpent-4-enamina provoca un aumento de la conversión en un tiempo de reacción reducido (Tabla 1, entradas 8 *vs.* 9 y 10 *vs.* 11).

Cuando se ha empleado como sistema catalítico el complejo de zirconio neutro **3**, a pesar de resultar ser menos reactivo que el análogo catiónico **22**, presenta una buena actividad catalítica (Tabla 1, entradas 2-5). Nuevamente una mayor temperatura en las reacciones de hidroaminación intramolecular implica alcanzar una conversión alta en un menor tiempo de reacción (Tabla 1, entradas 2 y 3 *vs.* 4 y 5).

El complejo de titanio **6** demuestra ser activo en la formación de la correspondiente pirrolidina a 100 °C, aunque se consigue una conversión inferior a la obtenida por el derivado de zirconio neutro **3** en las mismas condiciones de reacción (Tabla 1, entradas 5 vs. 7). Este hecho en el que los complejos de zirconio **3** y **22** son más reactivos que el derivado de titanio **6** en la reacción de hidroaminación intramolecular del aminoalqueno es habitual en la bibliografía.^[5, 6, 8, 10, 11, 13, 14]

Una vez realizadas estas experiencias se ha decidido estudiar el comportamiento de estos sistemas catalíticos frente a varios aminoalquenos como sustrato. Los resultados preliminares descritos indican claramente que el complejo catiónico **22** constituye el sistema catalítico más activo de los tres empleados. Sin embargo, la síntesis de este complejo presenta grandes inconvenientes y dificultades, por lo que se ha decidido seleccionar el complejo neutro **3** como ejemplo para realizar los estudios que se describen a continuación, planteando como perspectiva de futuro el uso del derivado catiónico **22** para llevar a cabo estudios similares.

III.1.2.2. Procesos de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos primarios terminales catalizados por el complejo 3:

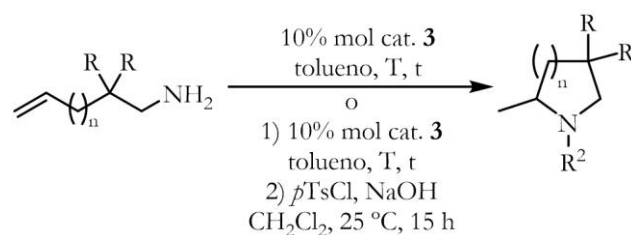
Se ha estudiado el comportamiento catalítico del complejo **3** en los procesos de hidroaminación intramolecular/ciclación de aminoalquenos primarios terminales. Se han empleado seis sustratos modelo los cuales han sido usados frecuentemente en los estudios de hidroaminación intramolecular y cabe destacar dos aspectos:^[5, 6, 8, 10, 11, 13, 14]

- ✓ Por un lado, se ha estudiado la influencia del impedimento estérico, variando en el sustrato los sustituyentes en posición β con respecto del grupo amino. Generalmente, al disminuir el efecto de Thorpe-Ingold^[30] se requiere una mayor temperatura, un mayor tiempo de reacción o una mayor carga de catalizador para alcanzar rendimientos altos.
- ✓ Por otro lado, se ha estudiado la quimioselectividad en los sustratos aminoalqueno cuyas cadenas alquílicas entre el alqueno y el grupo amino han sido extendidas y los cuales pueden sufrir reacciones de hidroaminación e hidroaminoalquilación^[118-120] generando anillos de cinco o seis miembros favorables, tal como se ha explicado en el apartado III.1.4.B de los antecedentes bibliográficos.

Todos los procesos se han realizado en ampollas equipadas con una llave de cierre de teflón y un agitador magnético. Como disolvente se ha empleado 1 mL de tolueno y la cantidad de sustrato y de catalizador ha sido de 1 mmol y 0,1 mmol (10% en mol), respectivamente. La temperatura de reacción varía entre 100-160 °C en función de la actividad encontrada en cada caso. Cabe destacar que debido a los bajos pesos moleculares de algunos aminoalquenos (Tabla 2, entradas 2, 3 y 6), ha sido necesaria tras el proceso de hidroaminación, la posterior derivatización con cloruro de *p*-toluensulfonilo para poder aislar el correspondiente producto de hidroaminación por cromatografía.

En la tabla 2 se muestran los resultados obtenidos. Los rendimientos reflejados se han obtenido una vez separado el bruto de la reacción por cromatografía en columna, refiriéndose, por tanto, al producto de hidroaminación aislado. Únicamente para las entradas 3, 5 y 6, el valor del rendimiento se refiere al obtenido por cromatografía de gases bien del bruto de reacción o bien de la fracción aislada, la cual contiene el producto de hidroaminación, debido a la baja conversión observada en estos casos, que hace que sea difícil el aislamiento del producto.

Tabla 2: Procesos de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos *gem*-disustituídos primarios catalizados por el complejo **3**.



| Entrada | Aminoalqueno | T, °C | t, h | Producto | Rendimiento, ^a % |
|---------|--------------|-------|------|----------|-----------------------------|
| 1 | | 100 | 8 | 41 | 83 |
| 2 | | 120 | 24 | 42 | 22 |
| 3 | | 140 | 24 | 43 | 3 |
| 4 | | 100 | 24 | 44 | 35 |
| 5 | | 140 | 24 | 45 | 3 |
| 6 | | 160 | 72 | 46 | 3 |

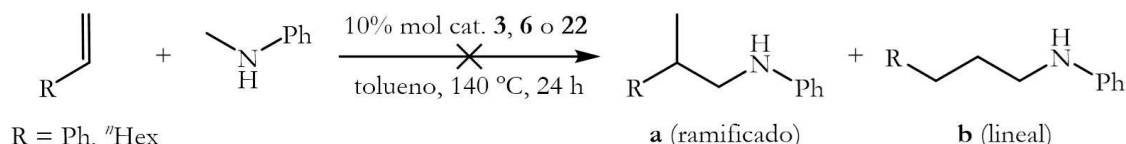
^a Condiciones de reacción: (1) aminoalqueno (1,0 mmol), catalizador **3** (0,1 mmol, 10% mol), tolueno (1 mL); si se aplica (2) cloruro de *p*-toluensulfonilo (2,0 mmol), NaOH (2 N, 3 mL), CH₂Cl₂ (25 mL) 25 °C, 15 h; los rendimientos son referidos a los productos aislados.

A raíz de los resultados obtenidos en el estudio preliminar (Tabla 1, apartado III.I.2.1.) estableciendo que las condiciones de reacción más óptimas han sido las correspondientes a la entrada 4 obteniéndose un valor alto de conversión (97%) en un tiempo reducido (8 horas), se ha procedido a la reacción de hidroaminación intramolecular del aminoalqueno 2,2-difenilpent-4-enamina en estas mismas condiciones de reacción, aislando la correspondiente pirrolidina **41** con un 83% de rendimiento (Tabla 2, entrada 1).

Cuando se han usado aminopentenos menos reactivos con sustituyentes *gem*-dialquilo menos voluminosos (Tabla 2, entradas 2 y 3), al reducir el efecto de Thorpe-Ingold^[30] dado que el volumen estérico de los sustituyentes disminuye en el sentido Ph > Me » H, se han realizado a temperaturas más elevadas (120 y 140 °C para las entradas 2 y 3, respectivamente), y se ha aumentado también el tiempo de reacción a 24 horas con el fin de alcanzar actividades catalíticas comparables. Sin embargo, a pesar de endurecer las condiciones de reacción, el rendimiento de la formación de las correspondientes pirrolidinas **42** y **43** disminuye considerablemente obteniendo unos valores del 22% y 3%, respectivamente.

Al emplear un aminohexeno *gem*-difenil sustituido y, por tanto, extender la cadena alquílica entre el alqueno y el grupo amino (*n* = 2, Tabla 2, entrada 4), disminuye la reactividad del sustrato con respecto a la del aminopenteno *gem*-difenil sustituido (Tabla 2, entrada 1). Por ello, aunque se ha mantenido la temperatura a 100 °C y se ha aumentado el tiempo de reacción a 24 horas (Tabla 2, entrada 4), se obtiene la correspondiente piperidina **44** en un 35% de rendimiento. A pesar del bajo valor de rendimiento obtenido (Tabla 2, entrada 4), es superior al observado para las pirrolidinas **42** y **43** (Tabla 2, entradas 2 y 3), con lo que se puede pensar que en este caso el aumento de la cadena alquílica del sustrato aminoalqueno influye menos negativamente en la actividad catalítica de **3** que la disminución del efecto de Thorpe-Ingold.^[30] Al extender más la cadena alquílica entre el alqueno y el grupo amino (*n* = 3, Tabla 2, entrada 5), se observa una influencia negativa en la actividad de **3**, obteniendo la formación del correspondiente acepano **45** únicamente en un 3% de rendimiento. Por tanto, es esperable que al emplear el aminohepteno *gem*-dimetil sustituido menos voluminoso, entrando de nuevo en juego el efecto de Thorpe-Ingold^[30] (Tabla 2, entrada 6), la ciclación transcurre con un rendimiento muy bajo a pesar de haber empleado condiciones de reacción más drásticas (160 °C y 3 días de reacción). Cabe destacar que a pesar de haber obtenido rendimientos bajos a muy bajos en la síntesis de los productos piperidina **44** (Tabla 2, entrada 4) y acepano **45** y **46** (Tabla 2, entradas 5 y 6), el complejo **3** es quimioselectivo puesto que no se observa en los tres casos la formación del producto de hidroaminoalquilación, incluso para los aminoheptenos cuya reacción de

hidroaminoalquilación puede dar lugar a anillos favorables de seis miembros.^[118-120] Además, también se ha hecho un estudio para observar el comportamiento catalítico de los complejos **3**, **6** y **22** en los procesos de hidroaminoalquilación intermolecular de estireno o 1-octeno con N-metilanilina, puesto que como se ha observado en el apartado de los antecedentes bibliográficos (apartado III.I.1.4.B.), los complejos de metales del grupo 4, principalmente los de titanio, son buenos candidatos para catalizar este tipo de procesos. Sin embargo, ninguno de los complejos estudiados resulta ser activo (Esquema 16).



Esquema 16: Procesos de hidroaminoalquilación intermolecular de estireno o 1-octeno con N-metilanilina catalizados por los complejos **3**, **6** y **22**. Condiciones de reacción: (1) alqueno (1,5 mmol), amina (1,0 mmol), catalizador **3**, **6** o **22** (0,1 mmol, 10% mol), tolueno (1 mL), 140 °C, 24 h. El complejo catiónico **22** se ha generado “*in situ*” añadiendo 0,5 mL de tolueno a temperatura ambiente sobre una mezcla sólida de **3** y B(C₆F₅)₃ en proporción molar 1:1.

Los resultados obtenidos en la ciclación de los aminoalquenos catalizada por el complejo **3** ponen de manifiesto que tanto la disminución del efecto de Thorpe-Ingold^[30] como el crecimiento de la cadena alquílica de los aminoalquenos influyen negativamente en la actividad catalítica. Aunque como se ha comentado anteriormente en los antecedentes bibliográficos, muchos de los sistemas catalíticos de metales del grupo 4 descritos están restringidos a sustratos *gem*-dialquil activados y, por tanto, pocos son capaces de ciclar el aminopenteno simple (algunos de ellos requieren condiciones drásticas);^[29, 31, 125] así como también pocos catalizadores permiten el cierre quimioselectivo del anillo de siete miembros.^[27-29]

III.I.2.3. Reacción de hidroaminación intramolecular de un aminoalqueno secundario catalizada por los complejos **3** y **22**:

Una vez analizada la actividad del complejo **3** en la reacción de hidroaminación intramolecular con aminoalquenos primarios, resultaba de interés estudiar esta actividad frente a un ejemplo de aminoalqueno secundario, 2,2-difenil-N-metilpent-4-en-1-amina.^[23, 27, 93] El ensayo se ha llevado a cabo en tubo de RMN con cierre de teflón y las condiciones de reacción han sido similares a las empleadas en el estudio preliminar, descritas anteriormente (0,5 mL de C₆D₆; aminoalqueno = 0,5 mmol; **3** = 0,075 mmol, 15% mol). La temperatura a la que se ha llevado a cabo la reacción finalmente ha sido de 150 °C, temperatura en la cual se empieza a observar actividad catalítica. El análisis espectroscópico de la reacción pone de manifiesto la formación minoritaria de pirrolidina como producto del proceso de hidroaminación y del producto mayoritario enamina correspondiente a la isomerización del enlace doble (apartado III.I.1.4.C.).

En este caso, también se ha estudiado la reacción de hidroaminación de 2,2-difenil-N-metilpent-4-en-1-amina utilizando como catalizador el complejo catiónico de zirconio **22**. A diferencia de lo que ocurre con el derivado neutro **3**, en esta reacción se observa la formación única del correspondiente producto pirrolidina con una conversión del 100%. Nuevamente el complejo catiónico **22** presenta una actividad catalítica superior respecto del análogo derivado neutro **3**.

Estas reacciones se describirán, posteriormente, de una forma más detallada en los apartados correspondientes de los estudios cinéticos y mecanísticos. Sin embargo, es importante destacar ya en este apartado que el estudio de la reacción de hidroaminación con este tipo de sustrato se ha realizado con el fin de analizar si el mecanismo de cicloadición [2+2] puede estar operativo en estas reacciones, dado que en este caso la reacción de ciclación del aminoalqueno secundario no tiene lugar.

III.I.2.4. Caracterización de los productos de hidroaminación:

Los productos de hidroaminación **41**,^[103, 173] **42**^[173] y **44**,^[174] una vez aislados tras separar el bruto de la reacción por cromatografía en columna, han sido identificados y caracterizados por RMN-¹H y -¹³C. Al estar ya descritos en la bibliografía, sólo ha sido necesaria su identificación por los experimentos anteriormente citados. Los datos están reflejados en la parte experimental (Capítulo 4), junto también con el valor R_f para cada uno de ellos. Como se ha explicado en el capítulo 2 (apartado II.I.2.4.), el valor R_f consiste en la relación entre las distancias recorridas por el soluto y por el eluyente desde el origen de la placa ($R_f = \text{distancia recorrida por el compuesto (X)} / \text{distancia recorrida por el eluyente (Y)}$) y tiene un valor constante para cada compuesto en unas condiciones cromatográficas determinadas. Además, los espectros de RMN-¹H y -¹³C de todos los productos aislados se muestran en el apéndice (apartado 2).

Los productos de hidroaminación **43**,^[174] **45**^[174] y **46**, debido a la baja conversión observada, no se han podido aislar y, por tanto, sólo han podido ser identificados por cromatografía de gases.

PARTE II: ESTUDIOS CINÉTICOS Y MECANÍSTICOS PARA LA REACCIÓN DE HIDROAMINACIÓN INTRAMOLECULAR DE ALQUENOS.

El estudio del comportamiento de los complejos de geometría forzada de titanio y zirconio **3**, **6** y **22** en las reacciones de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos ha permitido observar que, a diferencia de lo que ocurre en las reacciones de hidroaminación intermolecular de alquinos y aminas primarias, los complejos de zirconio **3** y **22** (principalmente el derivado catiónico) son más activos que el complejo imido de titanio **6**. Para completar este estudio es importante conocer el mecanismo que opera en la reacción de hidroaminación catalítica ya que sirve de gran utilidad de cara a introducir modificaciones que mejoren la actividad del catalizador. Por ello, se ha llevado a cabo una serie de estudios cinéticos y mecanísticos de este proceso catalítico tratando de obtener información suficiente para ser capaces de proponer un posible mecanismo. Para este objetivo se han elegido los complejos de zirconio neutro **3** y catiónico **22** como sistemas catalíticos. Además, se establecerá un estudio comparativo entre los procesos catalíticos de hidroaminación mediados por los complejos de doble geometría forzada de magnesio neutros y catiónico (Figura 8, apartado III.I.1.3.B.) cuyas síntesis y parte de los estudios cinéticos han sido desarrollados previamente en nuestro grupo de investigación por el doctor Carlos Gallegos Gómez.^[111, 112]

Se presenta, inicialmente, una revisión bibliográfica en la que se detallan los mecanismos más frecuentes que operan en las reacciones de hidroaminación catalizadas por los complejos de metales de los grupos 2 y 4. El capítulo se completa con la presentación y discusión de los resultados de nuestros estudios cinéticos y mecanísticos y en base a ello se propondrá el posible mecanismo de reacción para cada uno de los catalizadores objeto de estudio.

III.II.1. Antecedentes bibliográficos. Mecanismos de reacción de hidroaminación intramolecular catalizada por los complejos de metales de los grupos 2 y 4

El proceso de hidroaminación presenta una barrera de activación alta y, por tanto, se requiere bien una activación del enlace insaturado C-C para disminuir la densidad electrónica o bien una activación del enlace σ N-H aumentando así la nucleofilia.^[1, 2, 4, 5, 8, 10-14] El modo de activación de los sustratos depende de la naturaleza del elemento metálico que constituye la base del catalizador implicado en el ciclo catalítico. De esta forma, en los catalizadores de metales de los grupos 1-5^[1, 2, 4, 5, 8, 10, 11, 13, 14] se produce una activación de la amina por medio de una rápida protonólisis conduciendo a la formación de la especie activa, un complejo metal amido (o imido) el cual puede reaccionar a través

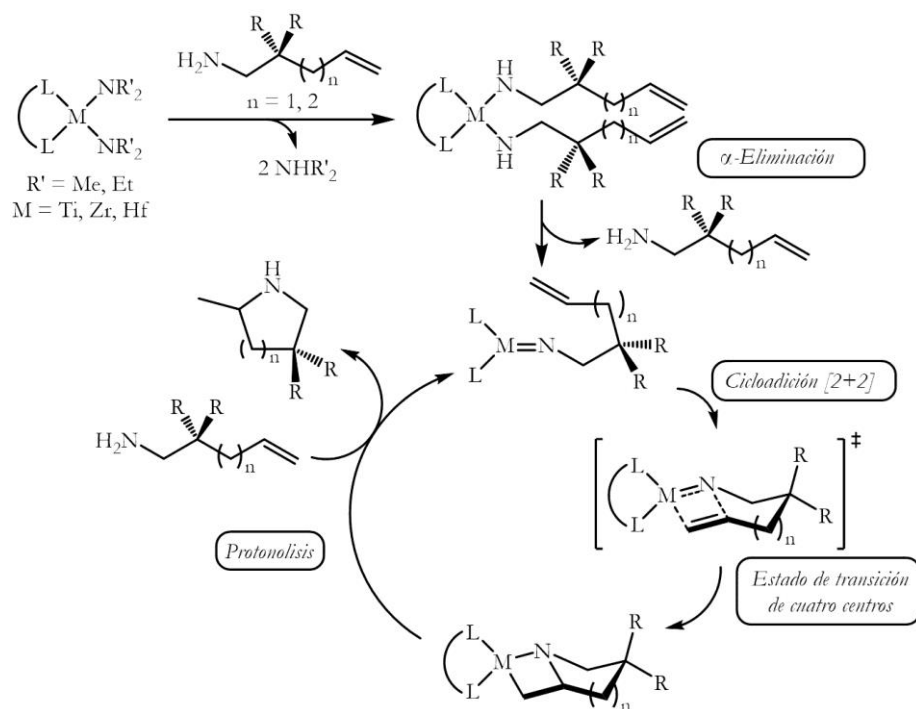
de un mecanismo de cicloadición $[2\pi+2\pi]$ o de inserción para dar finalmente el producto de hidroaminación.

En estos complejos, el metal implicado en la reacción de hidroaminación catalítica presenta una configuración electrónica d^0 o f^nd^0 y principalmente puede sufrir dos mecanismos generales, en función del tipo de reacción elemental en el que se produce la formación del enlace C-N, los cuales se explicarán a continuación:

III.II.1.1. Hidroaminación intramolecular por cicloadición $[2+2]$ de la fracción alqueno sobre el complejo metal imido:

Como se ha observado en la segunda parte del capítulo 2 (apartado II.II.1.1.), este mecanismo es el que comúnmente se ha aceptado para las reacciones de hidroaminación de alquinos y alenos catalizadas por complejos de metales del grupo 4. Se ha mostrado que dicha reacción ocurre a través del complejo metal imido el cual se considera la especie catalíticamente activa, y que el paso clave es la cicloadición $[2+2]$ entre la especie activa y la molécula insaturada. Este mecanismo ha sido investigado a fondo por medio de estudios cinéticos y mecanísticos^[175-180] detallados realizados por Bergman y Doye, así como también a través de estudios computacionales^[181, 182] llevados a cabo por Bergman y Tobisch.

Un mecanismo análogo se ha propuesto para la reacción de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos (Esquema 17),^[8, 11, 13, 14, 22, 31, 32, 127, 128, 183-187] cuya especie activa metal imido se genera vía α -eliminación reversible de la amina procedente del precursor, el complejo bis(amido).



Esquema 17: Mecanismo propuesto para el proceso de hidroaminación/ciclación de aminoalquenos primarios mediado por complejos imido de metales del grupo 4.^[8, 11, 13, 14, 22, 31, 32, 127, 128, 183-187]

A continuación, se produce la reacción de cicloadición [2+2] entre el enlace $M=N$ y la fracción alqueno a través de un estado de transición de cuatro centros. Dicho paso posiblemente sea reversible.^[177, 179] Finalmente, se produce la protonólisis del complejo azametalciclobutano resultante por una molécula de aminoalqueno, regenerando la especie activa y dando lugar al producto de hidroaminación.

Los estudios cinéticos realizados para este proceso de hidroaminación revelan que la reacción es de primer orden en la concentración del catalizador, mientras que la dependencia de la concentración del sustrato en la velocidad de reacción puede ser de orden cero^[185] o de primer orden.^[32, 187] En el primer caso ($v \approx k[\text{catalizador}]^1[\text{sustrato}]^0$),^[185] se propuso que posiblemente la formación de la especie imido es el paso limitante de la velocidad de la reacción; mientras que en el último ($v \approx k[\text{catalizador}]^1[\text{sustrato}]^1$),^[32, 187] el paso determinante de la velocidad es la protonólisis.

Muchos de los catalizadores de metales del grupo 4 neutros no presentan reactividad frente a los sustratos aminoalqueno secundarios (Figura 12), y es por ello que se propone un mecanismo de cicloadición [2+2].^[22, 31, 32, 127, 128, 183-187] No obstante y como se explicará en el siguiente punto, se han descrito sistemas catalíticos de zirconio neutros^[23, 27, 94, 132, 188-193] y catiónicos^[121, 126, 194, 195] capaces de ciclar aminoalquenos secundarios y, por tanto, para estos casos se han descrito mecanismos de inserción similares al propuesto para los complejos de metales lantánidos.^[24, 43]

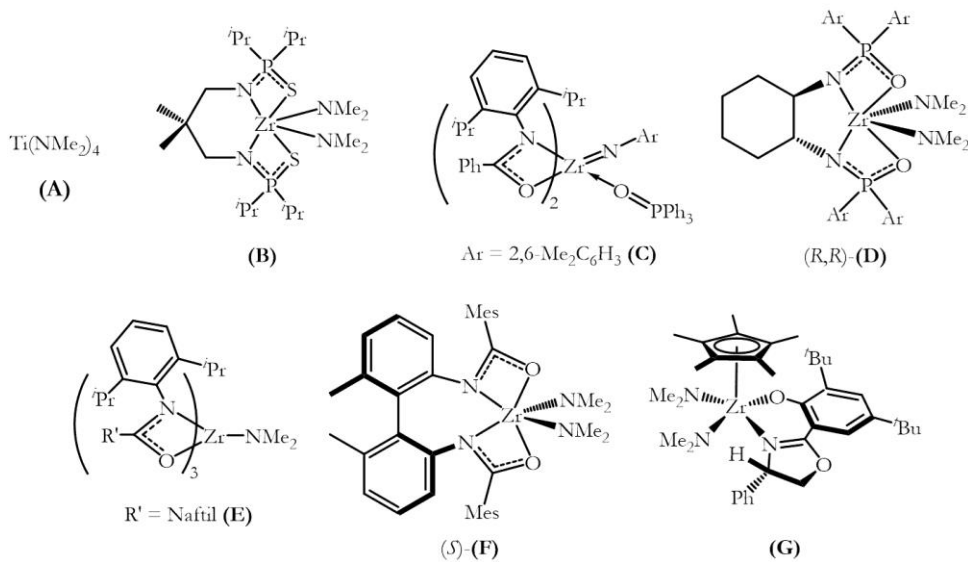


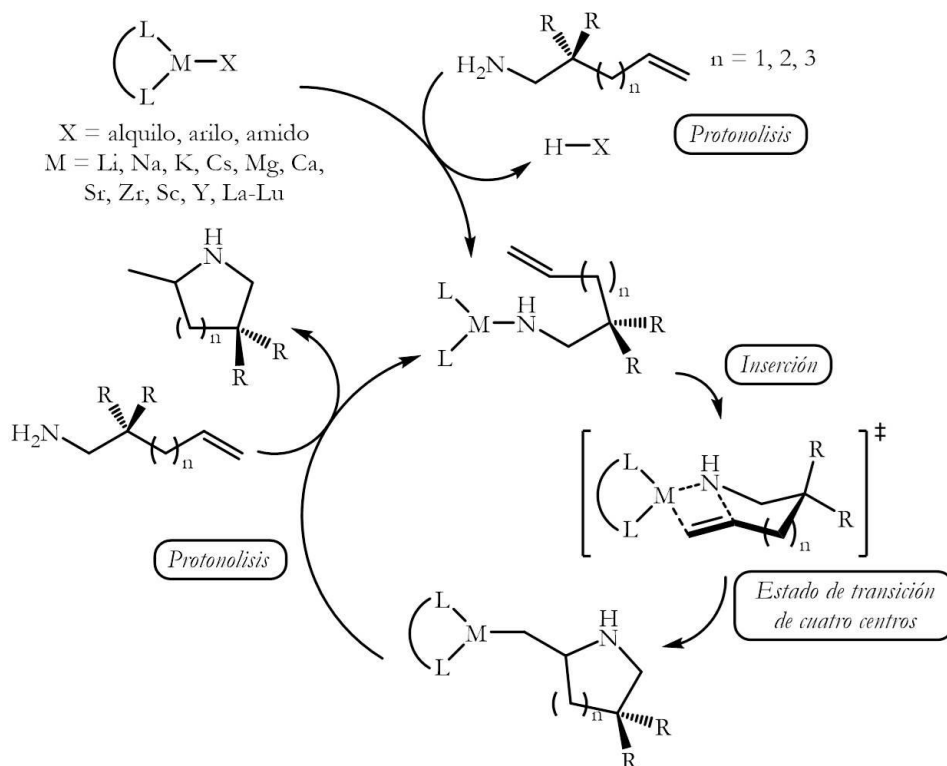
Figura 12: Ejemplos de catalizadores de metales del grupo 4 para los que se ha propuesto un mecanismo de cicloadición [2+2].^[22, 31, 32, 127, 128, 183-187]

III. II.1.2. Hidroaminación intramolecular por inserción de la fracción alqueno sobre el complejo metal amido:

El mecanismo de inserción fue establecido inicialmente por el grupo de Marks en la reacción de hidroaminación/ciclación de aminoalquenos, catalizada por complejos de metales de tierras raras (principalmente lantánidos). Esta reacción se estudió

extensivamente por métodos experimentales^[24, 41, 196] y computacionales,^[197] observándose que la especie activa es un complejo metal amido. Este mecanismo se ha extendido también a otros metales, por ejemplo, en el proceso de hidroaminación de aminoalquenos catalizado por complejos de metales alcalinos,^[97] alcalinotérreos^[26, 103, 106, 108, 109, 190, 198, 199] y aluminio^[200] y además, complejos de metales del grupo 4.^[22, 31, 32, 121, 126-128, 183-187, 194, 195] Para los catalizadores de metales del grupo 4, la formación de un intermedio metal amido, como especie activa en el mecanismo de inserción, constituye un prerequisite para que la reacción de hidroaminación de aminoalquenos secundarios tenga lugar. En este punto, se han descrito algunos sistemas catalíticos neutros capaces de ciclar tanto aminoalquenos primarios como secundarios,^[22, 31, 32, 127, 128, 183-187] así como también complejos de zirconio catiónicos capaces sólo de llevar a cabo la reacción de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos secundarios.^[121, 126] Esto último puede atribuirse al hecho de que con aminoalquenos primarios se produce una fácil desprotonación de la especie catiónica amido de zirconio dando lugar a la especie zirconio imido menos reactiva. No obstante, recientemente se han descrito derivados catiónicos capaces de ciclar aminoalquenos primarios y secundarios.^[194, 195]

La reacción de hidroaminación/ciclación de aminoalquenos transcurre a través de un complejo metal amido, el cual se forma a partir de la protonólisis de un enlace M-X (X = amido, alquilo, arilo) procedente del precatalizador (Esquema 18).^[24, 41, 196, 197]



Esquema 18: Mecanismo general de inserción^[24, 41, 196, 197] propuesto para el proceso de hidroaminación de aminoalquenos catalizado por complejos de metales alcalinos, alcalinotérreos, de tierras raras y zirconio.

Se produce la inserción de la olefina en el enlace metal-amido por medio de un estado de transición de cuatro centros. El paso de la inserción, aproximadamente termoneutral,^[197] es considerado como el paso limitante de la velocidad de reacción. Por ello, la velocidad de reacción tiene una dependencia de orden cero respecto de la concentración del sustrato y de orden uno respecto de la concentración del catalizador ($v \approx k[\text{catalizador}]^1[\text{sustrato}]^0$). Finalmente, la rápida protonólisis del complejo aminoalquilo generado por una segunda amina, regenera la especie activa del proceso catalítico y da lugar al producto de hidroaminación. Aunque este mecanismo común de inserción, se propuso inicialmente para los complejos de metales de tierras raras, los sistemas catalíticos basados en metales del grupo 2^[26, 103, 106, 108, 199] y zirconio,^[23, 94, 121, 126] como, por ejemplo, los que se muestran en la figura 13, posiblemente operan de acuerdo con este mecanismo.

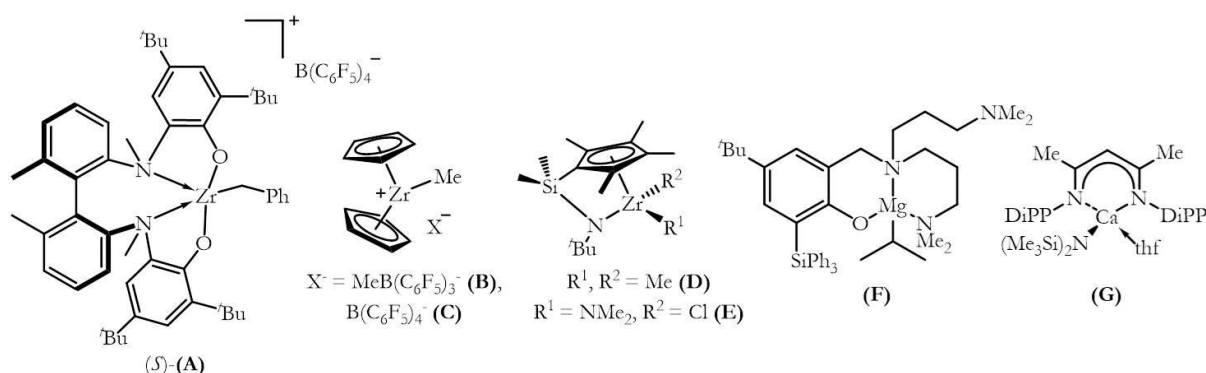


Figura 13: Ejemplos de catalizadores de metales de los grupos 2^[26, 103, 106, 108, 199] y 4^[94, 121, 126] que siguen un mecanismo de inserción con un estado de transición de cuatro centros.

Una variación a esta propuesta mecanística de dos etapas inserción/protonólisis es aquella en la que se produce una inserción reversible de la olefina (a través de un estado de transición de cuatro centros) seguida de la protonólisis del enlace metal-alquilo como paso determinante de la velocidad. Dicha propuesta se ha sugerido para un sistema catalítico de magnesio representado en la figura 14, a partir de cálculos teóricos DFT.^[198, 201] Este mecanismo propuesto estaría de acuerdo con una cinética de primer orden con respecto al catalizador y al sustrato ($v \approx k[\text{catalizador}]^1[\text{sustrato}]^1$).

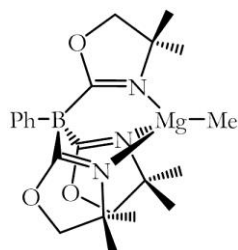
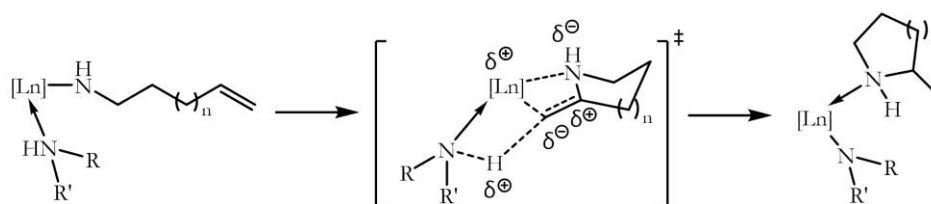


Figura 14: Complejo de magnesio estabilizado con el ligando tris(oxazoli)borato usado como catalizador del proceso de hidroaminación en los cálculos teóricos DFT.^[198]

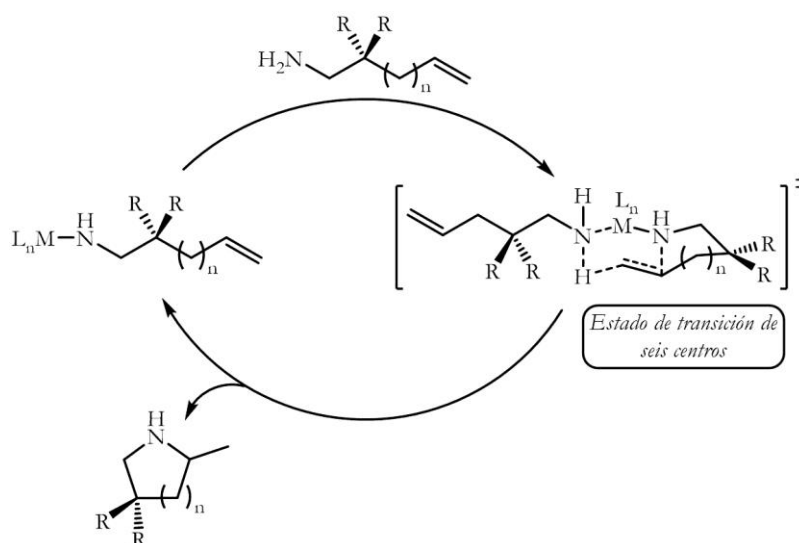
Además, se han observado un fuerte efecto isotópico cinético primario (KIE) de la sustitución del enlace $\alpha\text{-N-H}$ *vs.* N-D en la velocidad de ciclación y un importante efecto

isotópico en la diastereoselectividad, lo que indica que se ha producido una ruptura significativa del enlace N-H en el paso determinante de la velocidad. Otra posible explicación a la observación del fuerte efecto KIE^[24] ha sido descrita por el grupo de Marks para catalizadores de metales de tierras raras (Esquema 19).^[24, 44, 94] Se basa en un proceso concertado inserción/protonólisis en el cual se produce una transferencia parcial del protón de la amina coordinada al átomo de carbono α en el estado de transición de cuatro centros.



Esquema 19: Mecanismo de inserción asistido por un protón en la reacción de hidroaminación/ciclación de aminoalquenos (NHRR' = sustrato o producto de hidroaminación).^[24]

Una alternativa a esta propuesta de proceso concertado fue descrita inicialmente por el grupo de Sadow en la reacción de hidroaminación intramolecular catalizada por un complejo de magnesio.^[109] En este mecanismo, la velocidad del proceso de hidroaminación depende tanto de la concentración del catalizador como de la del sustrato. La cinética de la reacción es de orden uno respecto de cada una de las dos especies ($v \approx k[\text{catalizador}]^1[\text{sustrato}]^1$). En consecuencia, se propone que, en este mecanismo, en la etapa limitante de la velocidad de reacción interviene, además de la especie activa, una molécula de sustrato externa. Por tanto, la formación del enlace C-N es concertada con la protonación del enlace M-C por parte de una segunda molécula de aminoalqueno. En el estado de transición se forma un metalaciclo de seis centros (Esquema 20).



Esquema 20: Mecanismo general de formación de los enlaces C-N y C-H y ruptura del enlace N-H en un paso concertado y a través de un estado de transición de seis centros.^[109]

Cabe esperar, por tanto, que para este mecanismo se observen un fuerte efecto isotópico primario (KIE),^[109, 132, 189-191, 193] indicando la ruptura significativa del enlace N-H en el estado de transición, así como también una energía superior al mecanismo de inserción de cuatro centros. Además, se ha observado una inhibición por parte del sustrato y del producto afectando, por tanto, a la constante de velocidad.^[132, 193] Ambos compuestos, a altas concentraciones, saturan la esfera de coordinación del metal, de modo que al impedirse que la olefina se acerque al entorno metálico se interrumpe el proceso catalítico.

Esta variación mecanística se ha propuesto en las reacciones de hidroaminación intramolecular catalizadas por complejos de metales alcalinotérreos,^[109, 190] de tierras raras^[189, 202] y zirconio^[132, 189-191, 193, 195] reflejados en la figura 15.

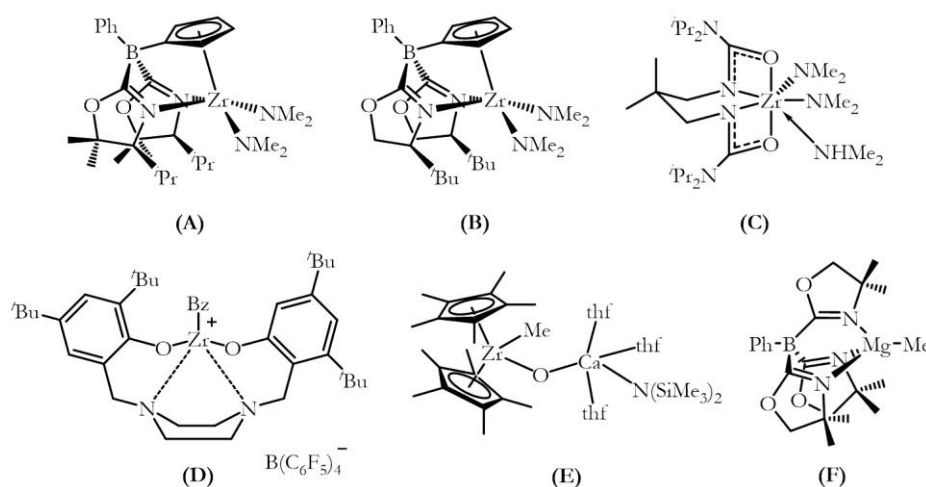


Figura 15: Ejemplos de catalizadores de metales de los grupos 2^[109, 190] y 4^[132, 189-191, 193, 195] que siguen un mecanismo concertado con un estado de transición de seis centros.

La principal diferencia entre el mecanismo de inserción asistido por protón (Esquema 19) y el mecanismo de estado de transición de seis centros (Esquema 20) radica en el papel que juega el metal en el ciclo catalítico. En el primer caso el metal se encuentra directamente implicado en la formación del enlace, mientras que en el segundo se encuentra implicado indirectamente. En ambos mecanismos se espera obtener un valor de ΔS^\ddagger alto y negativo que sugiere un estado de transición altamente ordenado.

Esta diversidad de propuestas de mecanismo en los procesos de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos eleva la complejidad a la hora de determinar el mecanismo puesto que además, cada sistema catalítico presenta a su vez pequeñas variaciones de acuerdo con las observaciones experimentales o teóricas.

III.II.2. Estudios cinéticos y mecanísticos

Como se ha comentado en el inicio de este capítulo, es importante conocer el mecanismo que opera en el proceso de hidroaminación catalítica ya que sirve de gran utilidad de cara a introducir modificaciones que mejoren la actividad del catalizador. En el apartado de los antecedentes bibliográficos, se han explicado los dos mecanismos principales posibles que pueden sufrir los sistemas catalíticos de metales de los grupos 1-5:^[1, 2, 4, 5, 8, 10, 11, 13, 14] cicloadición [2+2] o inserción, los cuales se diferencian entre ellos en la especie activa formada y en el tipo de reacción elemental en el que se produce la formación del enlace C-N. El mecanismo de cicloadición [2+2] se ha descrito únicamente para los complejos de metales del grupo 4 que no son capaces de ciclar aminoalquenos secundarios. Mientras que en el mecanismo de inserción, se han mostrado diversas variaciones mecanísticas centradas principalmente en el estado de transición, la etapa limitante de la velocidad de reacción y, por tanto, la cinética del proceso catalítico. Además, se ha observado que los catalizadores siguen comportamientos cinéticos diferentes de acuerdo al mecanismo.

En este apartado se recogen los resultados encontrados en nuestros estudios cinéticos y mecanísticos, así como también otros resultados recogidos principalmente en el capítulo 1, que nos han permitido elucidar el mecanismo a través de los cuales operan los catalizadores en el proceso de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos. Debido a la mayor actividad que presentan, se han elegido como catalizadores para el estudio los complejos de zirconio **3** y **22**. Se establecerá también un estudio comparativo entre los procesos catalíticos de hidroaminación mediados por los complejos de doble geometría forzada de magnesio neutros $[\text{Mg}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-(CH}_2\text{CH}_2\text{N}^i\text{Pr}_2)(\text{SiMe}_2\text{NPh}_2)\}\text{X}]$ X = Bz **47**, N(SiMe₃)₂ **48** y catiónico $[\text{Mg}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-(CH}_2\text{CH}_2\text{N}^i\text{Pr}_2)(\text{SiMe}_2\text{NPh}_2)\}][\text{BPh}_4]$ **49** (Figura 16). Parte de los estudios cinéticos y mecanísticos, principalmente de los derivados neutros **47** y **48**, ha sido desarrollado en nuestro grupo de investigación por el doctor Carlos Gallegos Gómez, por lo que este aspecto se explicará brevemente.^[111, 112] Mientras que los estudios cinéticos y mecanísticos realizados para el derivado catiónico **49** se desarrollarán más extensamente en este trabajo.

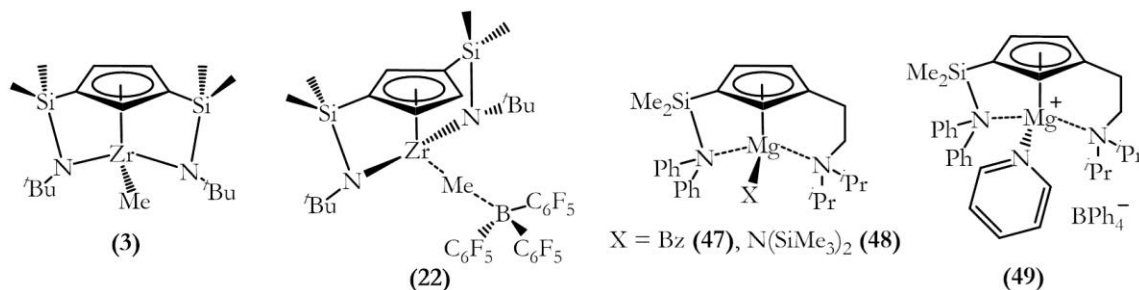


Figura 16: Complejos de doble geometría forzada empleados en los estudios cinéticos y mecanísticos.

Como se ha observado, el complejo de zirconio catiónico **22** presenta mejor actividad catalítica que el análogo derivado neutro **3**, con lo que posiblemente presenten distinto comportamiento cinético. Una situación similar se espera observar en los compuestos de magnesio,^[111, 112] siendo los complejos neutros **47** y **48** ligeramente más activos que el análogo derivado catiónico **49**.

III.II.2.1. Complejos de zirconio neutro 3 y catiónico 22:

Los estudios cinéticos y mecanísticos se han llevado a cabo en tubos de RMN con cierre de teflón tipo Young. Se ha decidido investigar la ciclación de 2,2-difenilpent-4-enamina estableciendo un estudio comparativo entre los procesos catalíticos de hidroaminación catalizados por los complejos de doble geometría forzada de zirconio neutro **3** y catiónico **22**. Como se ha descrito, esta reacción transcurre para ambos complejos con una excelente actividad (Tabla 1, entradas 2-5 y 8-11, apartado III.I.2.1.).

El progreso de los ensayos cinéticos se ha seguido espectroscópicamente. En presencia de mesitileno, como patrón interno, los cambios en las concentraciones del sustrato aminoalqueno y del producto de hidroaminación, la pirrolidina **41**,^[103] han podido ser determinados por medio de RMN-¹H.

Como disolvente se han empleado 0,5 mL de C₆D₆. Para la elección de la temperatura de reacción, se han tenido en cuenta los resultados catalíticos del estudio preliminar (Tabla 1, entradas 2-5 y 8-11, apartado III.I.2.1.), eligiendo finalmente una temperatura de reacción de 80 y 45 °C para los derivados neutro **3** y catiónico **22**, respectivamente, en la cual la reacción de hidroaminación transcurre a una velocidad adecuada para las investigaciones cinéticas.

III.II.2.1.A. Mecanismo con el complejo de zirconio 3:

a) Estudios cinéticos y mecanísticos en la ciclación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por el complejo 3:

a) Estudios cinéticos:

Con el fin de estudiar la dependencia del sustrato, los experimentos cinéticos han sido llevados a cabo con diferentes concentraciones de aminoalqueno (0,5, 0,75 y 1 M) manteniendo constante la concentración del catalizador **3** (100 mM, la misma concentración que se empleó en el estudio preliminar), y la concentración del sustrato se observa como una función del tiempo a través de la espectroscopía de RMN-¹H (Figura 17). El intervalo para cada una de las rectas de la figura 17 es considerando tres veces el tiempo de vida medio ($3t_{1/2}$), que es el tiempo necesario para que la concentración del sustrato disminuya a la mitad de su valor inicial. La gráfica de $\ln([S]/[S]_0)$ frente a tiempo muestra una desaparición del sustrato de primer orden y dicha dependencia ya ha sido observada para otros catalizadores descritos en la bibliografía.^[32, 109, 132, 187, 189-191, 193, 195, 198, 201, 202]

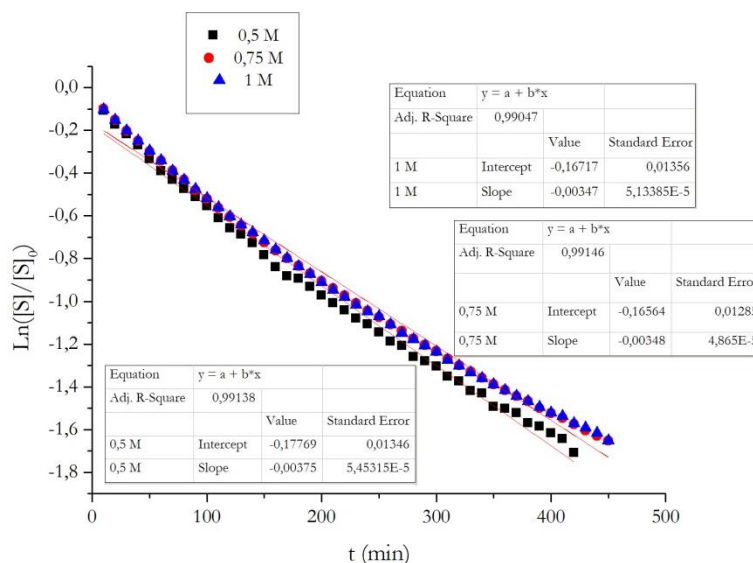


Figura 17: Representación de $\ln([S]/[S]_0)$ vs. tiempo (min) para la reacción de hidroaminación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por **3**. Condiciones (10% mol de complejo **3**, 0,5 mL de C_6D_6 , 80 °C para todos): ■ $[S]_0 = 0,5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$; ● $[S]_0 = 0,75 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$; ▲ $[S]_0 = 1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$.

Para conocer la dependencia de la concentración del catalizador en la velocidad de reacción, los experimentos cinéticos se han realizado en este caso con tres concentraciones diferentes de catalizador (50, 100 y 150 mM) manteniendo la misma concentración inicial de sustrato (1 M, la misma concentración que se empleó en el estudio preliminar), y la concentración del aminoalqueno ha sido monitorizada como una función del tiempo mediante RMN- ^1H (Figura 18). Si se realiza la misma representación para las distintas concentraciones de **3** ($\ln([S]/[S]_0)$ vs. tiempo) se observa que las tres siguen el mismo comportamiento. El intervalo para cada una de las rectas de la figura 18 es considerando tres veces el tiempo de vida medio ($3t_{1/2}$).

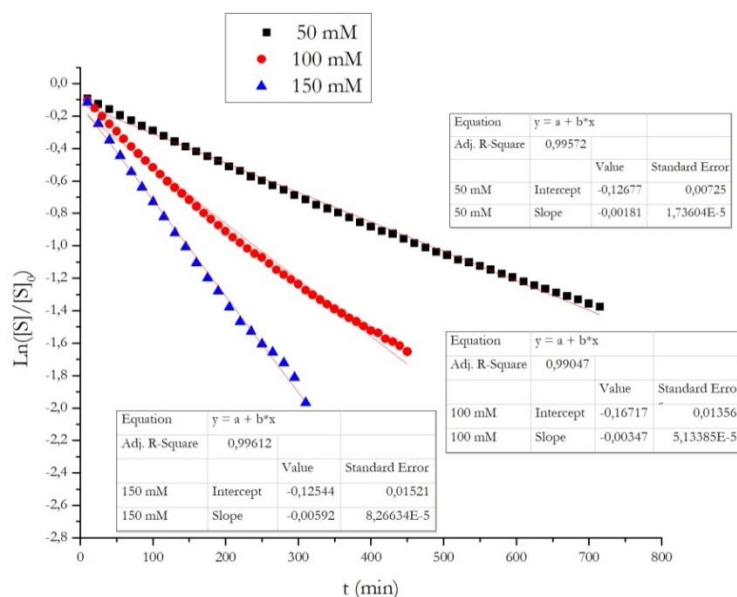


Figura 18: Representación de $\ln([S]/[S]_0)$ vs. tiempo (min) para la reacción de hidroaminación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por **3**. Condiciones (1 M de sustrato, 0,5 mL de C_6D_6 , 80 °C para todos): ■ $[3] = 50 \text{ mM}$; ● $[3] = 100 \text{ mM}$; ▲ $[3] = 150 \text{ mM}$.

Tomando los valores de las pendientes procedentes de la figura 18 y representando k_{obs} frente a la concentración del catalizador **3**, cuya gráfica se muestra en la figura 19, se observa que sigue una tendencia lineal. Por tanto, la cinética de la reacción es de orden uno con respecto al catalizador.

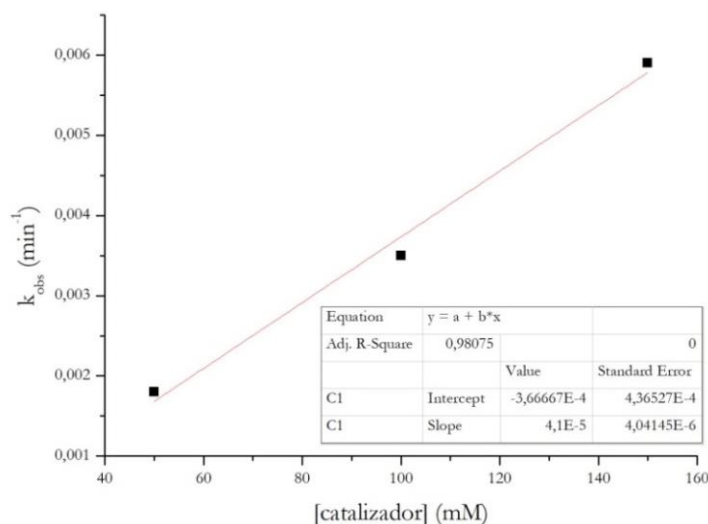


Figura 19: Representación de k_{obs} (min^{-1}) vs. [catalizador] (mM).

Como se observa en la gráfica de la figura 17, al aumentar la concentración inicial de sustrato la constante de velocidad de reacción disminuye. Por otro lado, tras tres veces el tiempo de vida medio aproximadamente, se produce una disminución de la velocidad de reacción con la consiguiente ligera desviación de la linearidad en la gráfica de $\ln([S]/[S]_0)$ frente a tiempo (Figuras 17 y 18). Ambos casos se pueden justificar por el efecto inhibitorio del catalizador por parte de las moléculas de sustrato o de producto, respectivamente. La olefina debe interaccionar con el metal como paso previo a la reacción de inserción en el ciclo catalítico. Sin embargo, su aproximación a la esfera de coordinación del metal puede estar impedida cuando la concentración del sustrato o del producto es alta, lo que explica la menor velocidad de reacción observada al aumentar la concentración inicial del sustrato, así como también la no linearidad tras $3t_{1/2}$. Este comportamiento ha sido descrito para algunos sistemas catalíticos.^[26, 44, 49, 55, 94, 103, 109, 132, 193]

El efecto inhibitorio del sustrato se pone de manifiesto al realizar una recarga del sustrato. Al representar $\ln([S]/[S]_0)$ frente al tiempo de reacción se observa que antes y después de la recarga la cinética sigue una tendencia lineal, aunque la velocidad de reacción es menor en el segundo ciclo comparado con el primero, observándose que el valor de la constante de velocidad de reacción se ha reducido a la mitad respecto del valor de la constante de velocidad del primer ciclo (Figura 20, el intervalo de las dos rectas es considerando hasta el 90% de la conversión aproximadamente). Por tanto, además del sustrato, la pirrolidina formada en la reacción también posee efecto inhibitorio. Por otra parte, la menor actividad observada también puede ser debido a posibles procesos de desactivación del catalizador durante la reacción catalítica.

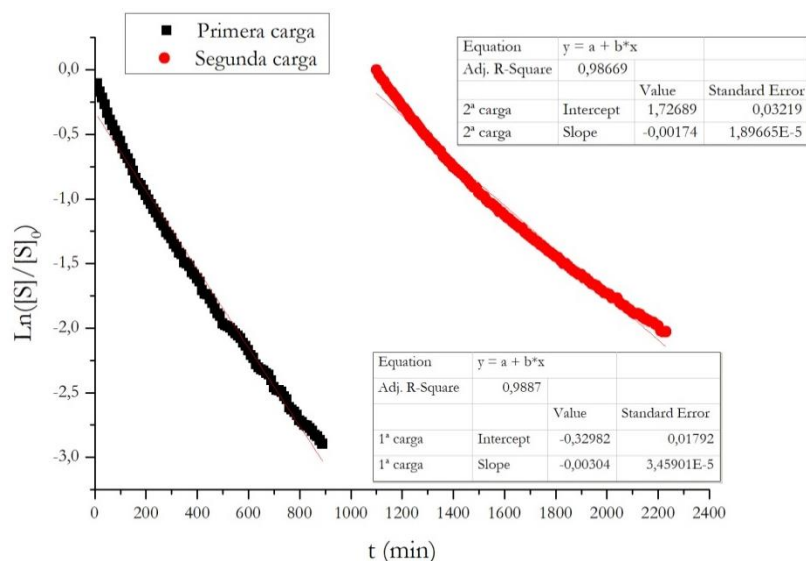


Figura 20: Estudio de la inhibición: representación de $\ln([S]/[S]_0)$ vs. tiempo (min) de dos ciclos.

La reacción de hidroaminación intramolecular se ha llevado a cabo además a diferentes temperaturas (60, 70 y 80 °C). La figura 21 muestra la desaparición del sustrato de primer orden frente a tiempo a cada una de estas temperaturas (el intervalo para cada una de las rectas es considerando $3t_{1/2}$), correspondiente a los procesos de ciclación del aminoalqueno 1 M catalizados por un 15% en mol de **3** y calentados a diferentes temperaturas.

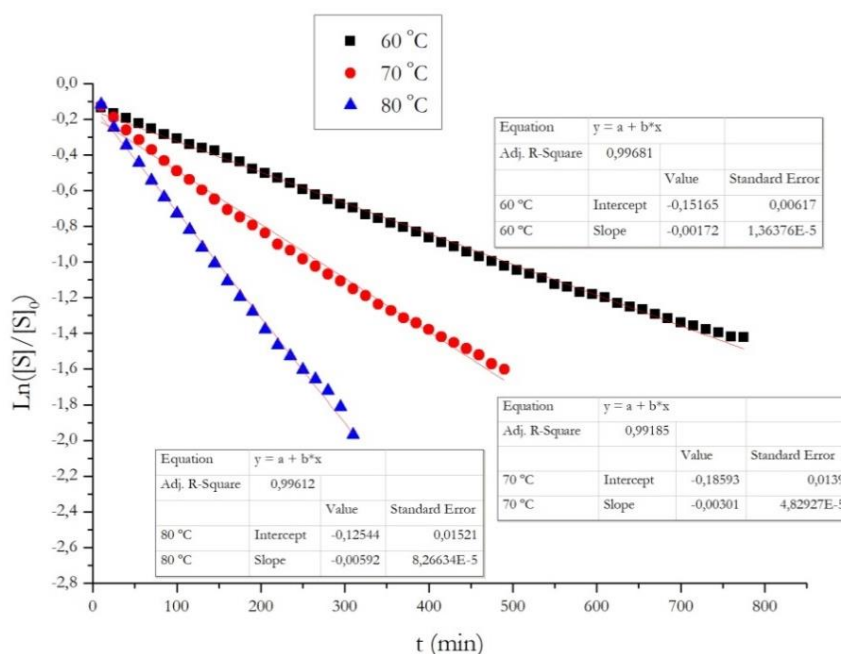


Figura 21: Representación de $\ln([S]/[S]_0)$ vs. tiempo (min) para la reacción de hidroaminación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por **3**. Condiciones (1 M de sustrato, 150 mM de complejo **3**, 0,5 mL de C_6D_6): ■ T = 60 °C; ● T = 70 °C; ▲ T = 80 °C.

La ecuación de Eyring-Polanyi (Ecuación 1) permite determinar los parámetros de entalpía ΔH^\ddagger y entropía ΔS^\ddagger de activación del proceso de hidroaminación (Figura 22).

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}}$$

Ecuación 1: Ecuación de Eyring-Polanyi.

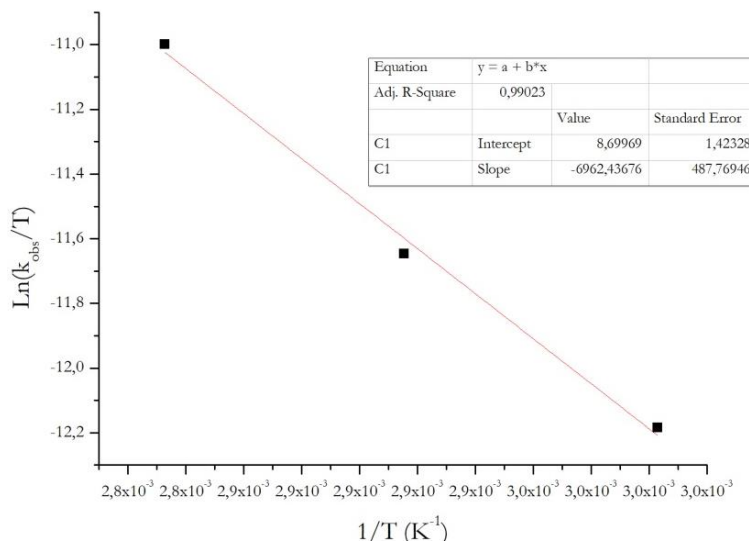


Figura 22: Gráfica de Eyring-Polanyi para la reacción de hidroaminación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por **3**.

Al representar $\ln(k_{\text{obs}}/T)$, donde k_{obs} son las constantes de velocidad de reacción observadas cuyos valores se han tomado de las pendientes de la figura 21 y T es la temperatura de reacción en Kelvin, frente a $1/T$ se observa que da una línea recta, en la cual a través de la pendiente se obtiene el valor de la entalpía ΔH^\ddagger y mediante la ordenada en el origen se obtiene el valor de la entropía ΔS^\ddagger . De este modo, el análisis de Eyring del proceso de hidroaminación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizado por **3** proporciona los parámetros $\Delta H^\ddagger = 14 \text{ Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ y $\Delta S^\ddagger = -30 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ y por consiguiente, el valor de la energía libre de Gibbs a temperatura ambiente es $\Delta G^\ddagger(298 \text{ K}) = 22,9 \text{ Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. El desarrollo de la ecuación de Eyring-Polanyi, así como también de los cálculos para la obtención de los parámetros ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger de activación se describen en la parte experimental (Capítulo 4, apartado IV.7.2.A.).

b) Estudios mecanísticos:

La reacción entre el complejo de zirconio neutro **3** y el sustrato objeto de estudio, 2,2-difenilpent-4-enamina, se ha llevado a cabo en proporción molar 1:1 y en C_6D_6 a nivel de tubo de RMN, con el fin de realizar un seguimiento espectroscópico de la misma. Los resultados se muestran en la figura 23 (por simplicidad no se indican las señales correspondientes a los protones de los grupos fenilo). En la figura 23A, a $T = \text{t.a.}$ durante cinco horas, se observa que se ha consumido todo el sustrato aminoalqueno de partida pero sigue habiendo complejo de partida **3** sin reaccionar. Además, se observa la formación de al menos tres productos entre los que se identifica el complejo zirconio amidoalqueno $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-(SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu}))_2\}(\text{NHCH}_2\text{C(Ph)}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2)]$ **50** siendo características las señales en torno a 5,00 y 5,55 ppm correspondientes a la

fracción olefínica del grupo amidoalqueno, y la presencia de una señal a 0,16 ppm correspondiente a la liberación de metano.

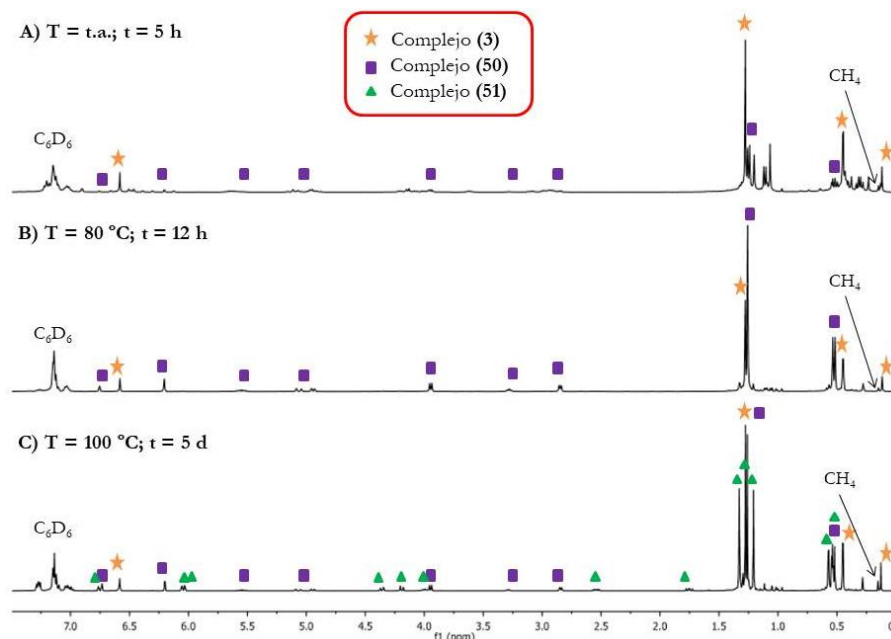
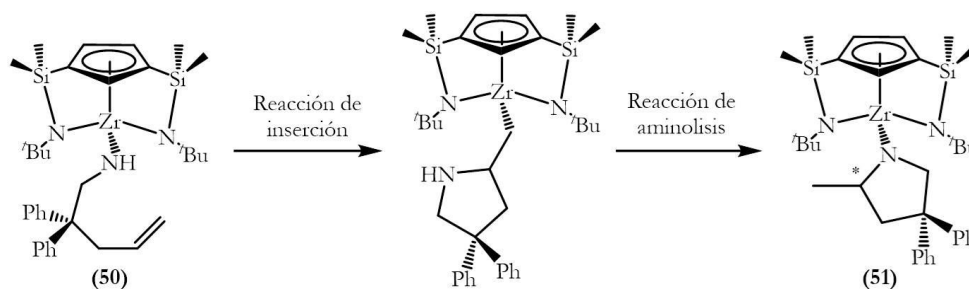


Figura 23: Registro de la reacción entre **3** y el sustrato en proporción molar 1:1 por RMN- ^1H (C_6D_6).

La figura 23B, a $T = 80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12 horas, muestra la presencia de los complejos **3** y **50** en proporción 1:1,8, respectivamente. Finalmente, en la figura 23C, a $T = 100\text{ }^\circ\text{C}$ durante cinco días, se observa la aparición de un patrón de señales similar al del producto cíclico **41**. Por tanto, la reacción se detiene con la formación del complejo de zirconio que contiene el ligando amido cíclico $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-(SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^i\text{Bu}))_2\}(2\text{-Me-4,4-Ph}_2\text{C}_4\text{H}_5\text{N})]$ **51** y la proporción molar de los complejos **3**, **50** y **51** es de 1:1:1,8, respectivamente.

La formación del complejo **51**, se puede explicar de la siguiente forma: 1) una vez generado el derivado zirconio amidoalqueno **50**, se produce la reacción de inserción de la olefina en el enlace Zr-N generando un intermedio de zirconio el cual no se ha observado en los espectros de RMN- ^1H ; 2) a continuación, se produce una reacción de aminólisis del enlace Zr-C para formar el derivado amido final **51** (Esquema 21). Como se comentará más adelante, los complejos **50** y **51** a pesar de no haber sido aislados, han podido ser caracterizados por espectroscopía de RMN.



Esquema 21: Propuesta para la formación del complejo **51**.

La formación de un complejo metal pirrolidina ya ha sido observada por otros autores.^[26, 109] Por ejemplo, la reacción entre el complejo $[\{\text{ArNC}(\text{Me})\text{CHC}(\text{Me})\text{NAr}\}\text{Mg}(\text{Me})(\text{thf})]$ (una estructura similar se muestra en la figura 13, complejo **G**, apartado III.II.1.2.) y el aminoalqueno en proporción molar 1:1 y en C_6D_6 da lugar al complejo de magnesio unido al producto cíclico $[\{\text{ArNC}(\text{Me})\text{CHC}(\text{Me})\text{NAr}\}\text{Mg}(2\text{-Me-4,4-Ph}_2\text{C}_4\text{H}_5\text{N})(\text{thf})]$ en un rendimiento casi cuantitativo.^[26] Por el contrario, el complejo de magnesio estabilizado con el ligando tris(oxazolil)borato (Figura 14, apartado III.II.1.2.) requiere un ligero exceso para dar lugar al derivado de magnesio enlazado a la pirrolidina. La reacción entre el complejo de magnesio (Figura 14, apartado III.II.1.2.) y el aminoalqueno en proporción molar 1:1 y en C_6D_6 genera un compuesto magnesio amidoalqueno, y la adición de 0,01 equivalente más de aminoalqueno da lugar finalmente al complejo magnesio producto de inserción.^[109]

Cuando la reacción entre el derivado neutro **3** y el sustrato se ha realizado en proporción molar 1:2, se obtienen espectros de RMN- ^1H que muestran un conjunto de señales muy complejo, siendo difícil la asignación estructural de posibles compuestos que se pueden formar. En la figura 24 se muestran los espectros de RMN- ^1H a diferentes temperaturas, indicando algunas señales correspondientes a los compuestos detectados excepto las correspondientes a los protones de los grupos fenilo.

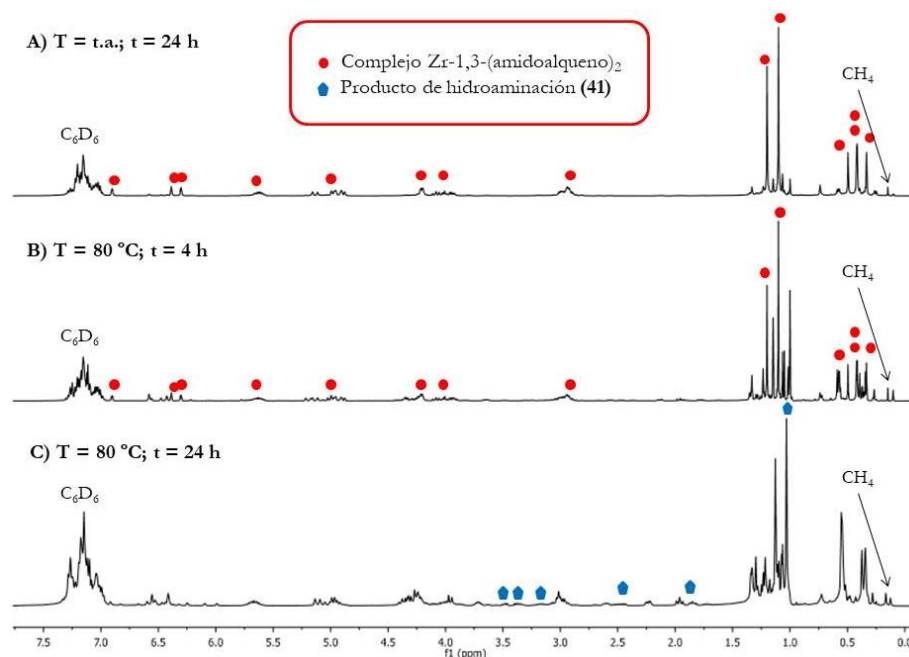


Figura 24: Registro de la reacción entre **3** y el sustrato en proporción molar 1:2 por RMN- ^1H (C_6D_6).

La figura 24A, a $T = \text{t.a.}$ durante 24 horas, no muestra las resonancias correspondientes a los productos de partida (complejo **3** y sustrato aminoalqueno). Además, se observa la aparición de una señal a 0,16 ppm correspondiente a la liberación de metano y de un conjunto de señales entre los que se identifica el complejo zirconio bis(amidoalqueno)

$$[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-}$$

$\text{N}^t\text{Bu})\}(\text{NHCH}_2\text{C}(\text{Ph})_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2)_2]$ (Figura 25), siendo características las señales en torno a 5,00 y 5,65 ppm de intensidad 4:2 correspondientes a la fracción olefínica de los dos grupos amidoalqueno. La formación de derivados bis(amidoalqueno) ya ha sido observada previamente en las reacciones entre los precatalizadores de zirconio^[191, 193] e ytrio^[202] y dos equivalentes de sustrato aminoalqueno.

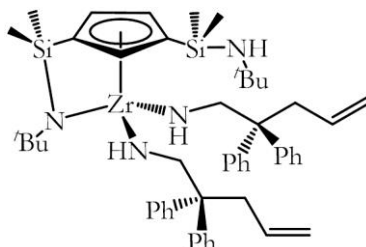


Figura 25: Complejo zirconio bis(amidoalqueno) posiblemente detectado espectroscópicamente en la reacción entre **3** y el sustrato en proporción molar 1:2.

La figura 24B, a $T = 80\text{ }^\circ\text{C}$ durante cuatro horas, muestra la presencia del derivado bis(amidoalqueno) y la aparición de un conjunto de señales que no han podido ser asignados estructuralmente. Finalmente, en la figura 24C, a $T = 80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 24 horas, aparece un gran número de resonancias las cuales muchas de ellas se solapan, y únicamente se ha podido identificar la formación del producto de hidrogenación **41**. La síntesis del producto de hidrogenación ya ha sido descrita en la bibliografía junto con la formación del complejo de partida en las reacciones estequiométricas entre el precatalizador (complejos **G** de la figura 13 y **C** de la figura 15, apartado III.II.1.2.) y el aminoalqueno.^[26, 191] También se ha observado la formación de pirrolidina libre al adicionar un tercer equivalente de aminoalqueno sobre el complejo de geometría forzada de ytrio.^[202]

❖ Caracterización estructural de los complejos **50** y **51** por espectroscopía de RMN:

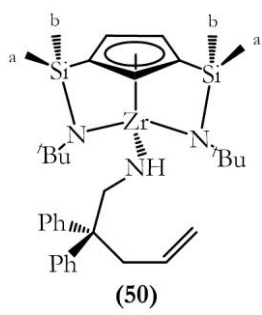
Los derivados de zirconio **50** y **51**, a pesar de no haber sido aislados se han podido caracterizar estructuralmente por medio de la espectroscopía de RMN- ^1H , ^{13}C , ^{29}Si y ^{15}N . La caracterización se ha completado mediante la aplicación de los experimentos bidimensionales tales como HMBC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, HSQC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, HMBC- $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$, HMBC- $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$, NOESY y COSY.

☞ Complejo **50**:

El compuesto **50**, al igual que los complejos amido de zirconio **13** y **16**, dispone de un anillo ciclopentadienilo con dos puentes sililamido iguales. Por tanto, pertenece al grupo de simetría C_s presentando un plano de simetría el cual divide al anillo en dos partes iguales. La presencia de este plano, hace que los grupos situados a ambos lados del mismo sean equivalentes. En consecuencia, el análisis de los espectros de RMN- ^1H , ^{13}C , ^{15}N y ^{29}Si pone de manifiesto este comportamiento estructural.

En la tabla 3 se recogen los desplazamientos químicos de RMN- ^1H , ^{13}C y ^{15}N , así como las asignaciones realizadas.

Tabla 3: Desplazamientos químicos en los espectros de RMN- ^1H , ^{13}C y ^{15}N del complejo **50**.

| |  <p style="text-align: center;">(50)</p> | | |
|------------------------|---|--|---|
| ppm | RMN- ^1H (C_6D_6) | RMN- ^{13}C (C_6D_6) | RMN- ^{15}N (C_6D_6) |
| -SiMe- | <u>SiMe$_2$(η^1-NtBu):</u> 0,52 (6H, s) 0,54 (6H, s) | <u>SiMe$_2$(η^1-NtBu):</u> 3,4 (b) 3,2 (a) | - |
| η^1 -N t Bu | 1,26 (18H, s) | 35,9/55,4 (C_{cuat}) | 198 |
| Zr-NHR | <u>CH$_2$C(Ph)$_2$CH$_2$CHCH$_2$:</u> 2,85 (2H, d, $J = 7,0$ Hz) <u>CH$_2$C(Ph)$_2$CH$_2$CHCH$_2$:</u> 3,95 (2H, d, $J = 7,4$ Hz) <u>CH$_2$C(Ph)$_2$CH$_2$CHCH$_2$:</u> 4,90-5,12 (2H, m) <u>CH$_2$C(Ph)$_2$CH$_2$CHCH$_2$:</u> 5,55 (1H, ddt, $J = 17,1$, 10,2, 7,0 Hz) <u>CH$_2$C(Ph)$_2$CH$_2$CHCH$_2$:</u> - <u>CH$_2$C(Ph)$_2$CH$_2$CHCH$_2$:</u> - 6,95-7,22 (10H, m) | <u>CH$_2$C(Ph)$_2$CH$_2$CHCH$_2$:</u> 41,9 <u>CH$_2$C(Ph)$_2$CH$_2$CHCH$_2$:</u> 57,3 <u>CH$_2$C(Ph)$_2$CH$_2$CHCH$_2$:</u> 117,6 <u>CH$_2$C(Ph)$_2$CH$_2$CHCH$_2$:</u> 135,3 <u>CH$_2$C(Ph)$_2$CH$_2$CHCH$_2$:</u> 52,6 <u>CH$_2$C(Ph)$_2$CH$_2$CHCH$_2$:</u> 147,1 (C_{ipso}) El resto de señales no se ha podido identificar | - |
| Zr-NHR | 3,28 (1H, t, $J = 7,4$ Hz) | - | 141 |
| C_5H_3 | 6,20 (2H, d, $J = 1,9$ Hz) 6,76 (1H, t, $J = 1,9$ Hz) | 118,1 (C_{ipso}) 121,5 133,9 | - |

Señales del anillo ciclopentadienilo y sustituyentes:

Los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C muestran a campo alto dos singletes (^1H) y dos resonancias (^{13}C) para los grupos metilo unidos a silicio, un singlete que integra para 18H (^1H) y dos resonancias (^{13}C) para los dos grupos *terc*-butilo de los puentes silil- η^1 -amido. A campo bajo, se presenta un sistema de señales doblete-triplete de intensidad 2:1 (^1H) y tres resonancias (^{13}C) para los protones y carbonos del anillo, respectivamente.

Los desplazamientos químicos en RMN- ^{13}C de los dos C_{ipso} del anillo ciclopentadienilo y del átomo de carbono cuaternario de los grupos *terc*-butilo, los cuales se sitúan a 118,1^[203, 204] y 55,4 ppm,^[205] respectivamente, nos indican que presenta dos puentes silil- η^1 -amido. Además, los desplazamientos químicos de ^{15}N y ^{29}Si situados a 198 ppm y -22,7 ppm, respectivamente, y los cuales son similares a los observados para los complejos amido de zirconio **13** y **16**, permiten corroborar la presencia de estos dos sustituyentes en el anillo ciclopentadienilo.

Señales del grupo amidoalqueno:

Como consecuencia del grupo de simetría C_s , los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C muestran a campo alto y medio dos dobletes (^1H) y dos resonancias (^{13}C) para los dos grupos metileno, un multiplete (^1H) y una resonancia (^{13}C) para el grupo CH_2 de la fracción olefínica, un doblete de doblete de triplete (^1H) y una resonancia (^{13}C) para el grupo CH de la fracción olefínica y una resonancia (^{13}C) para el átomo de carbono cuaternario unido a los dos grupos fenilo. A campo bajo se debería observar un sistema de señales de espín $\text{AA}'\text{BB}'\text{C}$ (^1H) y cuatro resonancias (^{13}C) para los protones y carbonos de los dos grupos fenilo. Sin embargo, debido al solapamiento de las señales correspondientes a los dos complejos **50** y **51** presentes en la mezcla de reacción, se observa en su lugar un sistema de multipletes (^1H) y no se han podido identificar todas las resonancias (^{13}C) correspondientes a los carbonos de los dos grupos fenilo.

En el espectro de RMN- ^1H , cabe destacar el triplete del protón del grupo Zr-NH situado a campo medio y el cual sufre acoplamiento con los dos protones del grupo metileno. También cabe destacar la fracción olefínica procedente del grupo amidoalqueno, cuyos desplazamientos químicos (5,00 y 5,55 ppm) son similares a los observados para la fracción olefínica del aminoalqueno libre (4,93 y 5,42 ppm).

La presencia del grupo amido unido al centro de zirconio queda confirmada mediante los experimentos bidimensionales $\text{HMBC-}^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $\text{HMBC-}^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$, COSY y NOESY . En la figura 26 se muestran los experimentos bidimensionales $\text{HMBC-}^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$ (Figura 26A) y COSY (Figura 26B) de la mezcla de los complejos de zirconio **50** y **51**, que confirman la presencia del grupo amidoalqueno en el derivado **50**. En el espectro $\text{HMBC-}^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$ (Figura 26A), se observan dos señales las cuales correlacionan el triplete del protón del grupo amido con el átomo de nitrógeno del grupo amido. El espectro bidimensional COSY (Figura 26B) muestra dos señales las cuales correlacionan el triplete del protón del grupo amido con el doblete de los dos protones metileno. Además, la asignación de las resonancias encontradas para el grupo amidoalqueno se ha realizado con ayuda de la aplicación de los experimentos bidimensionales anteriormente comentados junto con el experimento $\text{HSQC-}^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$.

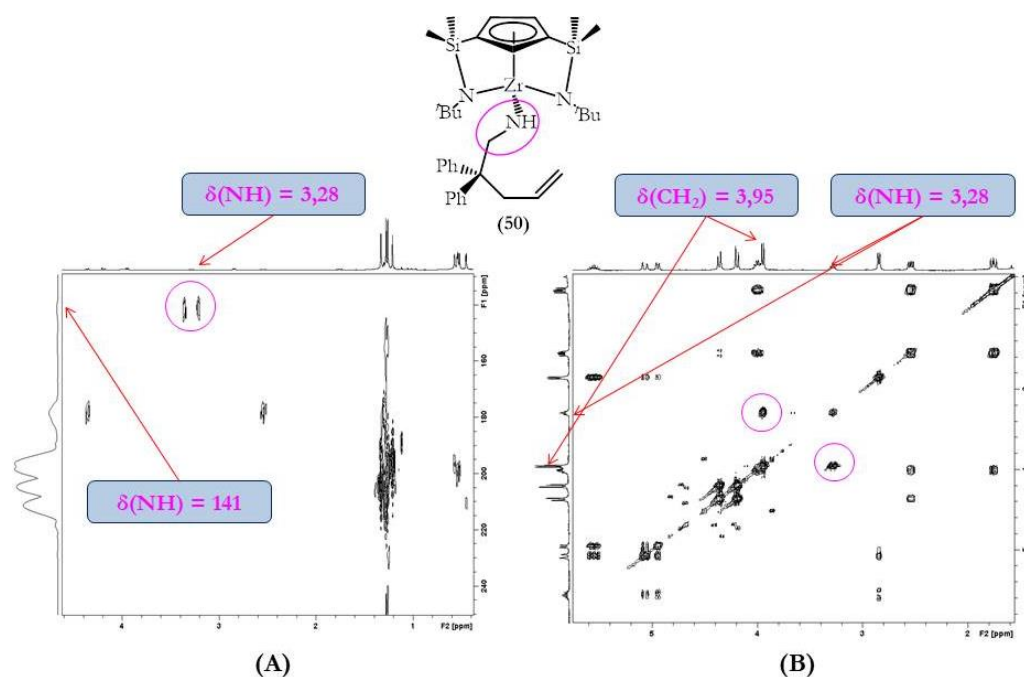


Figura 26: Espectros bidimensionales HMBC- $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$ (A) y COSY (B) (C_6D_6) de los complejos **50** y **51**.

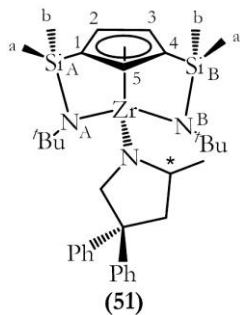
Teniendo en cuenta la disposición que se propone para el derivado **50** (Esquema 21), para que pertenezca al grupo de simetría C_s , el átomo de nitrógeno del grupo amidoalqueno debe adoptar una hibridación sp^2 y su coordinación al zirconio debe tener una marcada contribución de enlace $\text{p}\pi\text{-d}\pi$. De este modo, el resto de la fracción del ligando amidoalqueno, siendo el entorno del átomo de nitrógeno trigonal plano, se debe colocar en el mismo plano que define la simetría C_s . Este hecho está de acuerdo con el desplazamiento químico de ^{15}N del grupo amidoalqueno (141 ppm) el cual es similar al observado para el grupo amido del complejo **16** (158 ppm). Como se ha descrito en la primera parte del capítulo 1, el análisis estructural en estado sólido del complejo **16** confirma la hipótesis de hibridación sp^2 del átomo de nitrógeno del grupo amido.

☞ Complejo **51**:

El compuesto **51** presenta un centro estereogénico en el átomo de carbono del grupo CH procedente de la pirrolidina y por tanto, pertenece al grupo de simetría C_1 al no disponer de elementos de simetría. En consecuencia, el análisis de los espectros de RMN- ^1H , ^{13}C , ^{15}N y ^{29}Si pone de manifiesto este comportamiento estructural.

En la tabla 4 se recogen los desplazamientos químicos en los espectros de RMN- ^1H , ^{13}C y ^{15}N , así como las asignaciones realizadas.

Tabla 4: Desplazamientos químicos de RMN- ^1H , ^{13}C y ^{15}N del complejo **51**.

|  (51) | | | |
|--|--|---|---|
| ppm | RMN- ^1H (C_6D_6) | RMN- ^{13}C (C_6D_6) | RMN- ^{15}N (C_6D_6) |
| -SiMe- | <u>SiMe$_2$(η^1-N^BBu)(B):</u> 0,53 (6H, s) 0,54 (6H, s) <u>SiMe$_2$(η^1-N^BBu)(A):</u> 0,57 (6H, s) 0,57 (6H, s) | <u>SiMe$_2$(η^1-N^BBu)(B):</u> 2,9 (a) 2,9 (b) <u>SiMe$_2$(η^1-N^BBu)(A):</u> 3,3 (a) 3,7 (b) | - |
| η^1 -N ^B Bu (A) | 1,21 (9H, s) | 35,6/56,1 (C_{cuat}) | 196 |
| η^1 -N ^B Bu (B) | 1,33 (9H, s) | 35,8/56,4 (C_{cuat}) | 205 |
| Zr-N(2-Me-4,4- $\text{Ph}_2\text{C}_4\text{H}_5\text{N}$) | <u>2-Me-4,4-$\text{Ph}_2\text{C}_4\text{H}_5\text{N}$:</u> 1,30 (3H, d) <u>2-Me-4,4-$\text{Ph}_2\text{C}_4\text{H}_5\text{N}$:</u> <u>CH$_2$-CH:</u> 1,76 (1H, dd, $J = 12,9, 8,5$ Hz) 2,54 (1H, dd, $J = 12,9, 8,5$ Hz) <u>CH$_2$-CH:</u> 3,95-4,05 (1H, m) <u>CH$_2$-N:</u> 4,19 (1H, d, $J = 10,3$ Hz) 4,36 (1H, d, $J = 10,2$ Hz) <u>C(Ph)$_2$:</u> - <u>2-Me-4,4-$\text{Ph}_2\text{C}_4\text{H}_5\text{N}$:</u> - - 6,95-7,22 (6H, m) 7,22-7,31 (4H, m) | <u>2-Me-4,4-$\text{Ph}_2\text{C}_4\text{H}_5\text{N}$:</u> 26,1 <u>2-Me-4,4-$\text{Ph}_2\text{C}_4\text{H}_5\text{N}$:</u> <u>CH$_2$-CH:</u> 47,6 <u>CH$_2$-CH:</u> 59,7 <u>CH$_2$-N:</u> 66,2 <u>C(Ph)$_2$:</u> 56,9 <u>2-Me-4,4-$\text{Ph}_2\text{C}_4\text{H}_5\text{N}$:</u> 148,6 (C_{ipso}) 149,3 (C_{ipso}) El resto de señales no se ha podido identificar | 178 |
| C_5H_3 | 6,03 (1H, t, $J = 2,3$ Hz) 6,06 (1H, t, $J = 2,3$ Hz) 6,73 (1H, t, $J = 1,9$ Hz) | 117,4 (C_{ipso} (4)) 117,8 (C_{ipso} (1)) 120,0 (CH(2)) 120,4 (CH(3)) 133,4 (CH(5)) | - |

Señales del anillo ciclopentadienilo y sustituyentes:

En los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C se observan a campo alto, cuatro singletes (^1H) y cuatro resonancias (^{13}C) para los grupos metilo unidos a silicio, dos singletes de 9H cada uno (^1H) y cuatro resonancias (^{13}C) para los dos grupos *terc*-butilo de los puentes silil- η^1 -

amido. A campo bajo, se observa un sistema de señales de espín ABC (^1H) y cinco resonancias (^{13}C) para los protones y carbonos del anillo, respectivamente.

Las resonancias encontradas en RMN- ^{13}C de los dos C_{ipso} del anillo ciclopentadienilo y del átomo de carbono cuaternario de los grupos *terc*-butilo, las cuales se sitúan en torno a 117^[203, 204] y 56 ppm,^[205] respectivamente, nos indican que presenta dos puentes silil- η^1 -amido. Los desplazamientos químicos de ^{15}N situados a 196 y 205 ppm, así como también los desplazamientos químicos de ^{29}Si situados a -22,2 ($\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})(\text{B})$) y -22,6 ($\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})(\text{A})$) ppm son similares a los observados para los complejos de zirconio **13**, **16** y **50**, y, por tanto, permiten corroborar la presencia de estos dos sustituyentes en el anillo ciclopentadienilo. La asignación de los desplazamientos químicos de ^{15}N y ^{29}Si se ha logrado gracias a la aplicación de los experimentos bidimensionales HMBC- $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$ y HMBC- $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$, respectivamente.

Señales del grupo pirrolidina:

La presencia del centro estereogénico en el átomo de carbono del grupo CH procedente del ciclo hace que los protones de los grupos metileno sean diastereotópicos. Por tanto, los espectros de RMN- ^1H y - ^{13}C muestran a campo alto y medio, un doblete (^1H) y una resonancia (^{13}C) para el grupo metilo, dos dobletes de dobletes (^1H) y una resonancia (^{13}C) para el grupo metileno ($\text{CH}_2\text{-CH}$), dos dobletes (^1H) y una resonancia (^{13}C) para el grupo metileno unido al átomo de nitrógeno ($\text{CH}_2\text{-N}$), un multiplete (^1H) y una resonancia (^{13}C) para el grupo CH y una resonancia (^{13}C) para el átomo de carbono cuaternario unido a los dos grupos fenilo. A campo bajo se deberían observar dos sistemas de señales de espín ABCDE (^1H) y doce resonancias (^{13}C) para los protones y carbonos de los dos grupos fenilo. Sin embargo, como ocurre con el derivado de zirconio **50**, el solapamiento de las señales correspondientes a los dos complejos **50** y **51** presentes en la mezcla de reacción, hace que se observe en su lugar un sistema de multipletes (^1H) y que no se puedan identificar todas las resonancias (^{13}C) correspondientes a los carbonos de los dos grupos fenilo.

La formación del producto de inserción enlazado al centro de zirconio queda confirmada mediante los experimentos bidimensionales HMBC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, HMBC- $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$, COSY y NOESY. En la figura 27 se muestran los experimentos bidimensionales HMBC- $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$ (Figura 27A) y COSY (Figura 27B) de la mezcla de los complejos de zirconio **50** y **51**, que confirman la presencia del enlace zirconio-producto de ciclación en el derivado **51**. El espectro HMBC- $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$ (Figura 27A) muestra una señal que correlaciona el doblete de los protones metilo con el átomo de nitrógeno de la pirrolidina. El desplazamiento químico de ^{15}N del grupo pirrolidina (178 ppm) es similar a los observados para los otros derivados de zirconio **11-16**, **17a** y **50** con grupos amido anteriormente descritos.

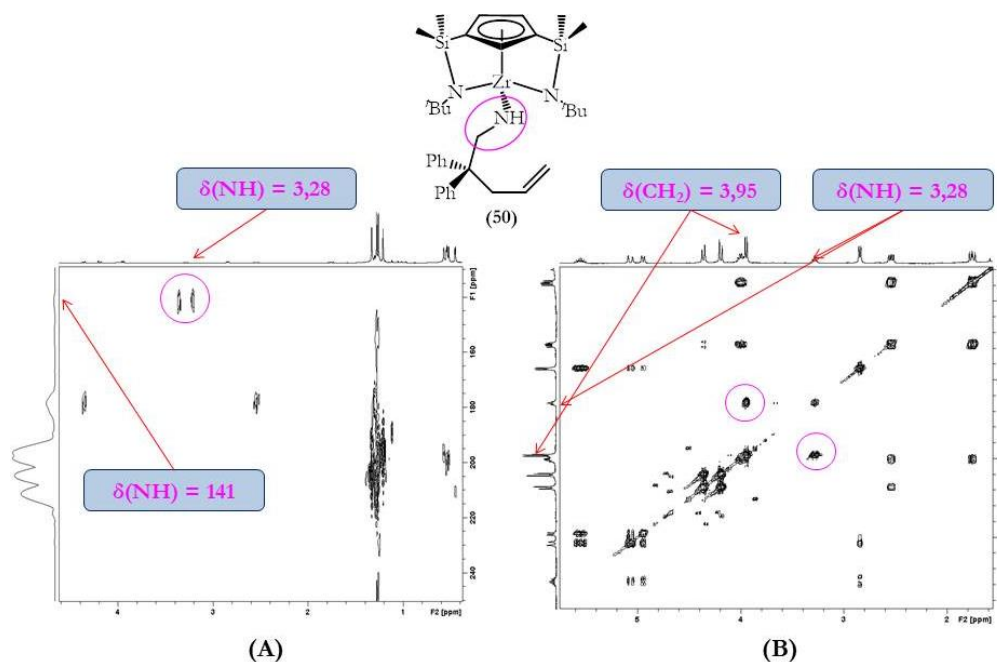


Figura 27: Espectros bidimensionales HMBC- $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$ (A) y COSY (B) (C_6D_6) de los complejos **50** y **51**.

En el espectro bidimensional COSY (Figura 27B), se observan por un lado dos señales las cuales correlacionan el doblete de los protones metilo con el multiplete del grupo CH. Por el otro, muestra cuatro señales que correlacionan los dos dobletes de protones del grupo metileno con el multiplete del protón del grupo CH. La asignación de las resonancias encontradas para el grupo pirrolidina se ha realizado con ayuda de la aplicación de los experimentos bidimensionales anteriormente comentados junto con el experimento HSQC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$. La figura 28 muestra el espectro HSQC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la mezcla de los complejos de zirconio **50** y **51**, que ha permitido la asignación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ por acoplamiento directo de los grupos CH_3 , CH_2 y CH del ciclo en el derivado **51**.

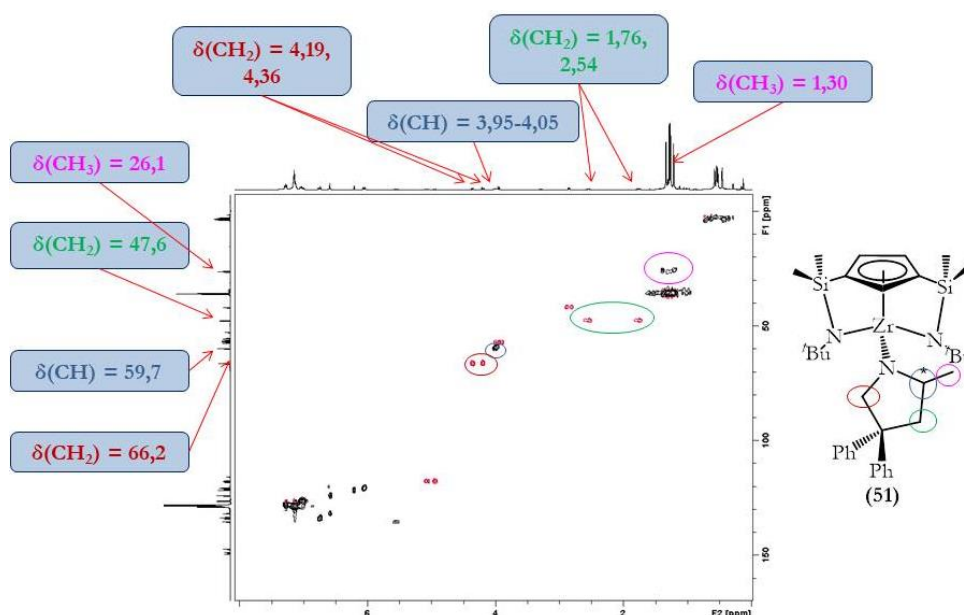


Figura 28: Espectro bidimensional HSQC- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (C_6D_6) de los complejos **50** y **51**.

6) Reacción de hidroaminación intramolecular de un aminoalqueno secundario catalizada por el complejo 3:

Como se ha comentado en el apartado de los antecedentes bibliográficos, para los catalizadores de metales del grupo 4, la formación de un intermedio metal amido, como especie activa en el mecanismo de inserción, constituye un prerequisite para que la reacción de hidroaminación con aminoalquenos secundarios tenga lugar. [22, 31, 32, 121, 126-128, 183-187, 194, 195] El progreso de la reacción de hidroaminación intramolecular del aminoalqueno secundario, 2,2-difenil-N-metilpent-4-en-1-amina [23, 27, 93] con el complejo **3** se ha seguido por espectroscopía de RMN-¹H (Figura 29, por simplicidad no se indican las señales correspondientes a los protones de los grupos fenilo). La conversión alcanzada en cada punto de la reacción se obtiene por comparación de la integral de las señales de los productos con respecto de un patrón interno, en este caso mesitileno.

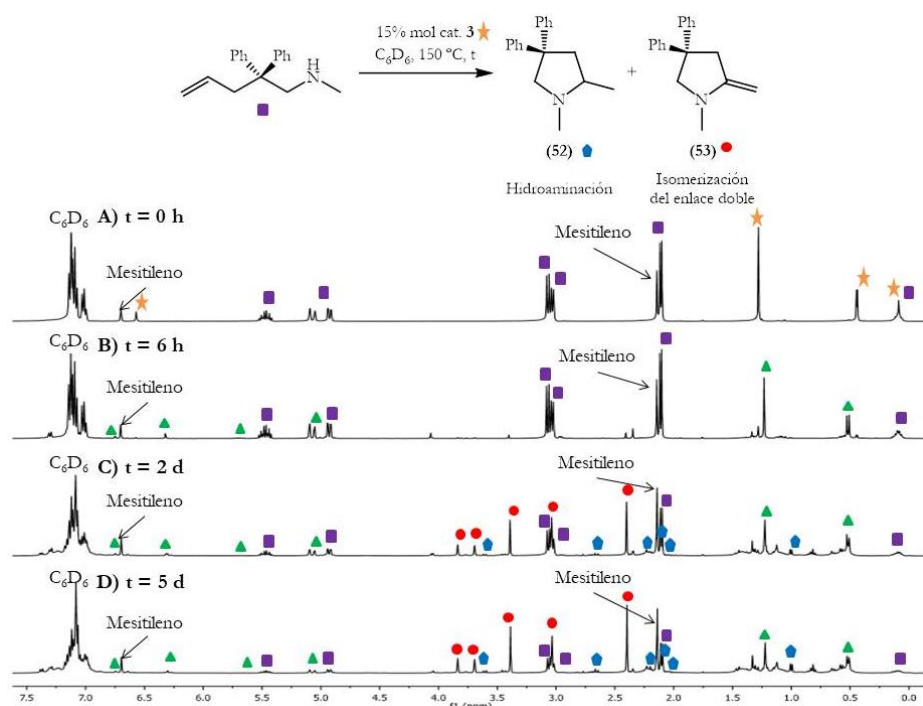


Figura 29: Registro de la reacción de hidroaminación del aminoalqueno secundario por RMN-¹H (C_6D_6).

La figura 29A, a $t = 0$ h, muestra que las señales correspondientes a los productos de partida, aminoalqueno y complejo **3**, se mantienen observándose únicamente el desdoblamiento de las señales correspondientes a los grupos metilo y metileno y al protón unidos al átomo de nitrógeno del aminoalqueno secundario, posiblemente debido a la interacción de las moléculas de sustrato con el catalizador de zirconio **3**. En la figura 29B, a $T = 150$ °C durante 6 horas, se observa la aparición de un conjunto de señales entre los que cabe destacar la formación de la especie $[Zr\{\eta^5-C_5H_3-1,3-(SiMe_2(\eta^1-N^tBu))_2\}(N(Me)CH_2C(Ph)_2CH_2CHCH_2)]$, cuya estructura se muestra en la figura 30. El hecho de observar en el espectro de RMN-¹H un sistema de señales similar al observado para el derivado amidoalqueno **50**, descrito en el estudio mecanístico (apartado

III.II.2.1.A.a.), nos permite apoyar la propuesta de que esta especie puede considerarse como la especie activa en el proceso catalítico.

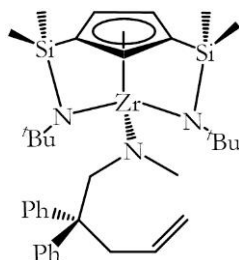


Figura 30: Posible especie activa detectada espectroscópicamente en la reacción de hidroaminación.

Las figuras 29C y 29D, a $T = 150\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante dos y cinco días, respectivamente, muestran la formación del producto de hidroaminación, la pirrolidina **52**,^[23] como producto minoritario, y del producto enamina **53** correspondiente a la isomerización del enlace doble, como producto mayoritario. La conversión de la reacción de hidroaminación correspondiente a las figuras 29C y 29D es de aproximadamente 47% (8% de **52** y 39% de **53**) y 72% (17% de **52** y 55% de **53**), respectivamente. La formación de los productos **52** y **53** ya han sido descritos en la bibliografía.^[5, 6, 8, 10, 11, 13, 14, 23] La formación de **53**,^[23] se justifica a través de un ciclo catalítico en donde tras la inserción de la olefina en el enlace σ zirconio-amido se produce la eliminación del hidruro en β , en lugar de la protonólisis del enlace zirconio-alquilo (Esquema 15, apartado III.I.1.4.C.).

c) Mecanismo propuesto para la ciclación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por el complejo 3:

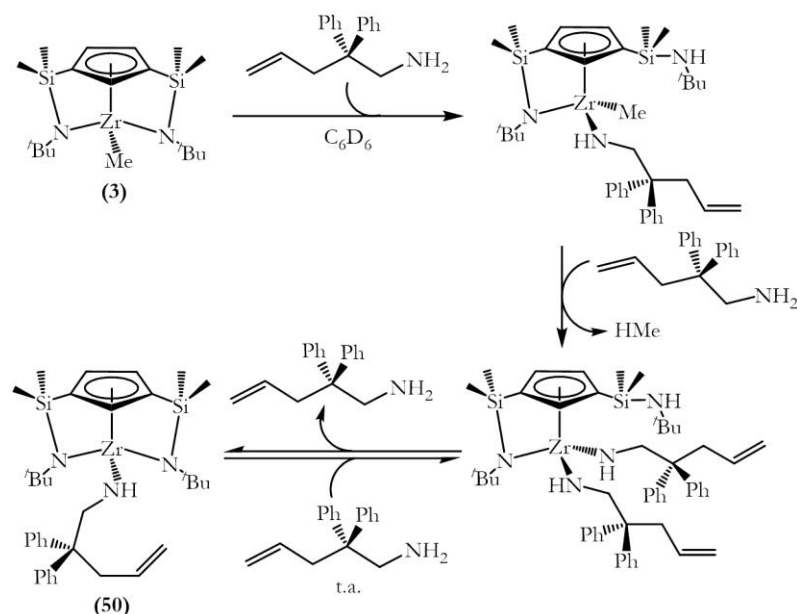
Teniendo en cuenta el conjunto de observaciones experimentales obtenido tanto en este capítulo como en el capítulo 1 de la Memoria, describimos a continuación los pasos claves del ciclo catalítico propuesto para la reacción de hidroaminación intramolecular catalizada por el complejo **3**:

Etapas de iniciación: generación de la especie activa:

Es importante considerar los siguientes hechos experimentales:

1. Según los estudios mecanísticos (apartado III.II.2.1.A.a.), en la reacción entre el complejo **3** y el sustrato en proporción molar 1:1 se ha observado la formación del complejo **50**, similar al detectado en el registro por RMN- ^1H del proceso de ciclación del aminopenteno secundario mediado por **3**.
2. En la primera parte del capítulo 1 se ha descrito el comportamiento del complejo **3** frente a las aminas *tert*-butilamina y 2,6-dimetilanilina, en el cual con un equivalente de la amina, se produce la aminólisis selectiva de uno de los enlaces Zr-N generando los complejos metilo amido **11** o **14**. Tras tratamiento con un segundo equivalente, se produce la aminólisis del enlace Zr-Me con la consiguiente eliminación de metano y formación de los derivados diamido **12** o **15**. En la reacción entre **3** y *tert*-butilamina, se observa un equilibrio entre los dos

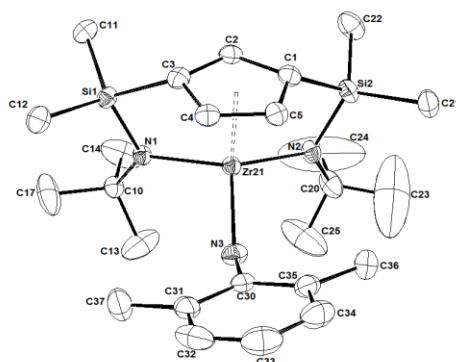
compuestos diamido **12** y amido **14** dependiente de la temperatura de trabajo y como consecuencia de la presencia de amina en el medio de reacción.^[172] Este comportamiento se puede trasladar a la reacción entre el complejo **3** y el aminoalqueno y por tanto, permite entender la formación del complejo amidoalqueno **50** (Esquema 22).



Esquema 22: Propuesta para la formación del complejo **50**.

La formación del complejo bis(amidoalqueno), consecuencia de la aminólisis del enlace zirconio-metilo por una segunda molécula de sustrato, se ha detectado en el registro de la reacción por RMN-¹H entre el complejo **3** y el sustrato en proporción molar 1:2.

La caracterización estructural por difracción de rayos X de los monocristales del complejo arilamido **16** (Figura 31), permite confirmar la formación de derivados amido de zirconio.



nitrógeno una hibridación sp^2 . Esta hipótesis concuerda con el valor del desplazamiento químico de ^{15}N situado en torno a 200 ppm y el cual es similar al observado para los derivados de zirconio **11-15**, **17a** y **50** descritos a lo largo de esta Memoria.

- Según lo descrito en el apartado III.II.2.1.A.b., el complejo **3** es activo en la reacción de hidroaminación intramolecular del aminoalqueno secundario, a pesar de requerirse temperaturas elevadas para que tenga lugar la reacción.

Estos datos experimentales nos permiten proponer que la especie activa generada en la etapa de iniciación es un complejo zirconio amidoalqueno, descartando de este modo la posibilidad de que la reacción de hidroaminación intramolecular catalizada por **3** transcurra por un mecanismo de cicloadición [2+2].^[8, 11, 13, 14, 22, 31, 32, 127, 128, 183-187]

Etapa de inserción/protonólisis:

Como se ha comentado en el apartado de los antecedentes bibliográficos, una vez generado el complejo metal amido catalíticamente activo se han descrito diversas variaciones mecanísticas en la reacción de hidroaminación intramolecular: 1) Mecanismo de dos etapas con un estado de transición de cuatro centros, siendo el paso de la inserción^[24, 41, 196, 197] o de la protonólisis^[198, 201] determinante de la velocidad (Figura 32A); 2) Mecanismo de inserción asistido por protón (Figura 32B);^[24, 44, 94] 3) Mecanismo concertado de inserción/protonólisis con un estado de transición de seis centros (Figura 32C).^[109]

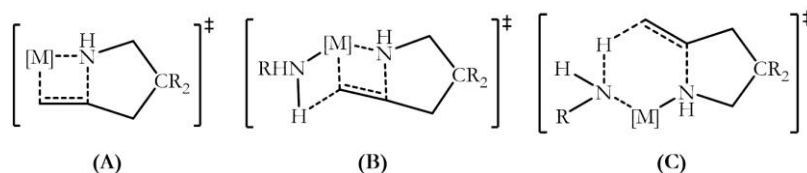
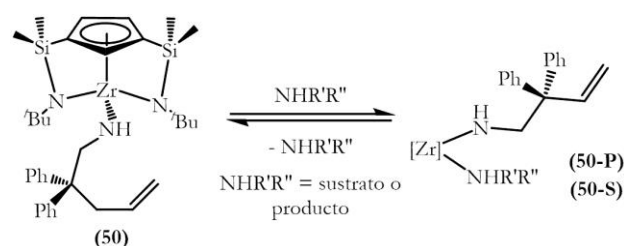


Figura 32: Estados de transición propuestos para la formación del enlace C-N en la reacción de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos.

Según los experimentos cinéticos realizados en la reacción de ciclación de 2,2-difenilpent-4-enamina, la velocidad de reacción de hidroaminación se podría indicar mediante la siguiente expresión: $v \approx k[\text{catalizador}]^1[\text{sustrato}]^1$.^[32, 109, 132, 187, 189-191, 193, 195, 198, 201, 202] Este resultado experimental nos hace pensar que el mecanismo común, en el cual el paso determinante de la velocidad es la inserción intramolecular de la olefina en el enlace M-N a través de un estado de transición de cuatro centros (Figura 32A), no tenga lugar puesto que tiene una cinética de orden cero respecto de la concentración del sustrato.^[24, 41, 196, 197]

Además, se ha propuesto que las moléculas de sustrato y la pirrolidina formada en la reacción compiten con la coordinación de la olefina y, por tanto, inhiben al complejo catalíticamente activo (**50-S** y **50-P**, respectivamente) (Esquema 23).^[26, 44, 49, 55, 94, 103, 109, 132, 193]



Esquema 23: Etapa de inhibición de la especie activa **50** por parte del sustrato y del producto.

El efecto inhibitor se ha puesto de manifiesto al realizar una recarga del sustrato, puesto que al representar $\ln([S]/[S]_0)$ frente al tiempo de reacción se observa que antes y después de la recarga, la cinética sigue una tendencia lineal, aunque la velocidad de reacción es menor en el segundo ciclo comparado con el primero (Figura 20, apartado III.II.2.1.A.a.).

El análisis de Eyring del proceso de hidroaminación intramolecular catalizado por **3** (Figura 22, apartado III.II.2.1.A.a.) proporciona los parámetros de activación reflejados en la entrada 1 de la tabla 5 (ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger y $\Delta G^\ddagger(298\text{ K})$). Estos parámetros de activación obtenidos se encuentran comprendidos entre los descritos para las reacciones de ciclohidroaminación catalizadas por los complejos $[\{\text{PhB}(\text{C}_5\text{H}_4)(\text{Ox}^{i\text{-Bu}})_2\}\text{YCH}_2\text{SiMe}_3]$ **A** ($\text{Ox}^{i\text{-Bu}}$ = (4*S*)-*tert*-butil-2-oxazolinil)^[189] y $[\{\text{PhB}(\text{C}_5\text{H}_4)(\text{Ox}^{i\text{-Pr,Me}_2})_2\}\text{Zr}(\text{NMe}_2)_2]$ **B** ($\text{Ox}^{i\text{-Pr,Me}_2}$ = (4*S*)-isopropil-5,5-dimetil-2-oxazolinil)^[193] los sistemas catalíticos $[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)_2\text{LaR}]$ y $[(\text{Binol-SiPh}_3)\text{YR}]$ **C** (Binol-SiPh_3 = 3,3'-bis(trifenilsilil)-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftilo)^[24, 44] y el compuesto $[(\text{CGC})\text{Zr}(\text{NMe}_2)\text{Cl}]$ **D**^[94] (Tabla 5, entradas 2-5) y los descritos para los procesos de ciclación mediados por el sistema catalítico $[(\text{ONO})\text{Zr}(\text{CH}_2\text{Ph})_2]$ **E**^[206] y el compuesto $[(\text{ureato}(2-))\text{Zr}(\text{NMe}_2)_2(\text{NHMe}_2)]$ **F**^[191] (Tabla 5, entradas 6 y 7). En nuestro caso el valor de ΔS^\ddagger alto y negativo indica que el ciclo catalítico presenta un estado de transición altamente ordenado.

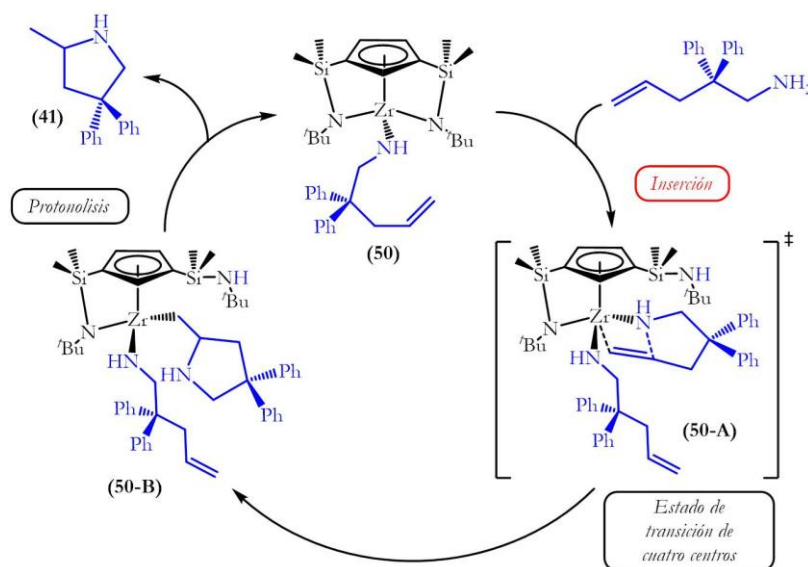
Tabla 5: Parámetros de activación en el proceso de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos.

| Entrada | Catalizador | ΔH^\ddagger , Kcal·mol ⁻¹ | ΔS^\ddagger , cal·mol ⁻¹ ·K ⁻¹ | $\Delta G^\ddagger(298\text{ K})$, Kcal·mol ⁻¹ | Referencia |
|---------|-------------|---|---|---|------------|
| 1 | 3 | 14 | -30 | 22,9 | - |
| 2 | A | 7,5(3) | -38(1) | 18,8 | [189] |
| 3 | B | 7,5(3) | -38(1) | 18,8 | [193] |
| 4 | C | 12→14 | -24 → -27 | - | [24, 44] |
| 5 | D | 11(2) | -35(7) | 21,4 | [94] |
| 6 | E | 9,9(0,3) | -53,4(0,9) | 25,8 | [206] |
| 7 | F | 20,1(0,5) | -21(1) | 26,3 | [191] |

Según los estudios mecanísticos, la reacción entre el complejo **3** y el sustrato en estequiometría 1:1 tiene lugar a pesar de no consumirse todo el complejo **3** de partida, con lo que posiblemente el complejo **3** requiere mínimo un equivalente o más de sustrato para inducir la reacción.

A raíz de lo observado anteriormente y teniendo en cuenta los antecedentes bibliográficos, una vez generada la especie catalíticamente activa, el derivado amidoalqueno **50**, en la reacción de hidroaminación, se han propuesto inicialmente cuatro variaciones mecanísticas (Esquemas 24-27) las cuales se describirán a continuación, y más adelante de acuerdo con algunas observaciones experimentales se elegirán los más probables. Por simplicidad, en los esquemas 24-27 se mostrará sólo el ciclo catalítico una vez formado el complejo **50**, omitiendo, por tanto, la etapa de iniciación (donde se producen la protonólisis del enlace Zr-Me por una molécula de sustrato aminoalqueno y la liberación de metano) y la etapa de inhibición (Esquema 23):

- ✓ Propuesta 1: Se basa en un mecanismo de dos etapas inserción/protonólisis, siendo el paso determinante de la velocidad la etapa de inserción a través de un estado de transición de cuatro centros **50-A**. En esta etapa de inserción se ha incorporado previamente una molécula de sustrato al centro metálico, provocando la apertura de uno de los puentes silil- η^1 -amido (Esquema 24).

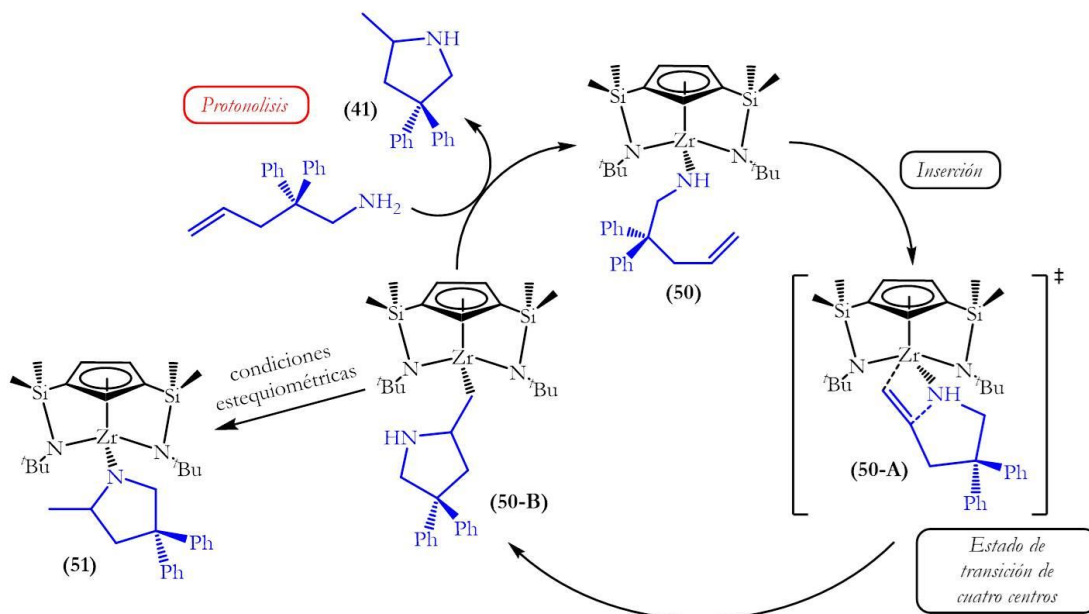


Esquema 24: Mecanismo de inserción de cuatro centros determinante de la velocidad propuesto para la reacción de hidroaminación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por **3**.

Finalmente, tras la rápida protonólisis por parte del grupo sililamino terminal, procedente del complejo **50-B**, se regenera la especie activa **50** y se forma el producto de reacción **41**.

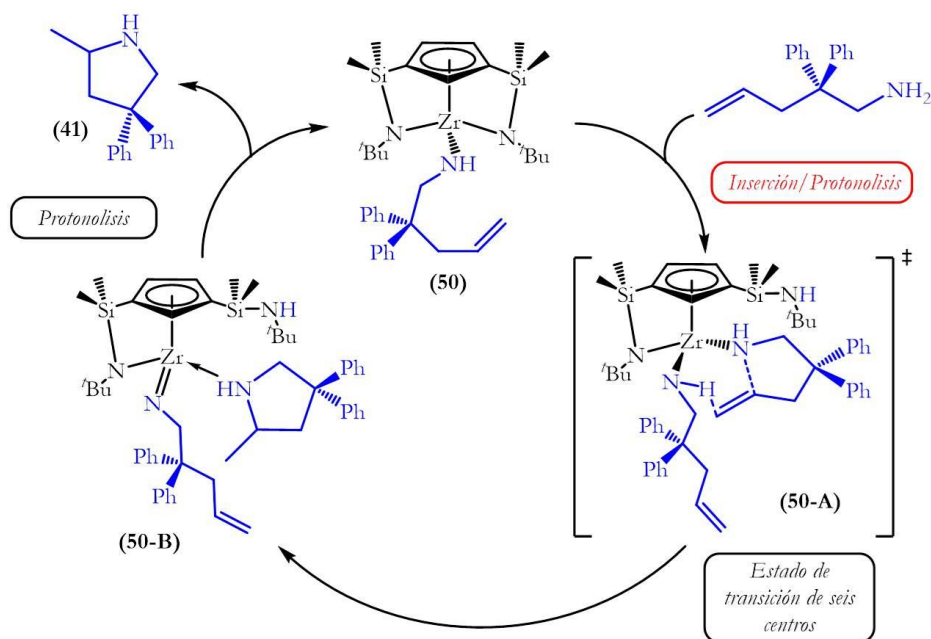
Propuesta 2: Se basa en un mecanismo de dos etapas inserción/protonólisis con un estado de transición de cuatro centros **50-A** (Esquema 25). La principal diferencia con respecto al mecanismo anterior (Propuesta 1, Esquema 24) radica en el hecho de que en este caso, la molécula de sustrato adicional se incorpora en la etapa de protonólisis siendo, por tanto, determinante de la velocidad de reacción. Esta propuesta de mecanismo es similar a la variación mecanística propuesta por Tobisch a partir de cálculos teóricos DFT.^[198, 201] La formación del complejo zirconio pirrolidina **51**, consecuencia de una reacción de aminólisis del

enlace Zr-C en el complejo **50-B**, ha sido observada al realizar la reacción estequiométrica entre el sustrato y el complejo **3** en proporción molar 1:1 y a 100 °C.



Esquema 25: Mecanismo de inserción de cuatro centros, en el cual la protonólisis es el paso determinante de la velocidad, propuesto para la reacción de hidroaminación catalizada por **3**.

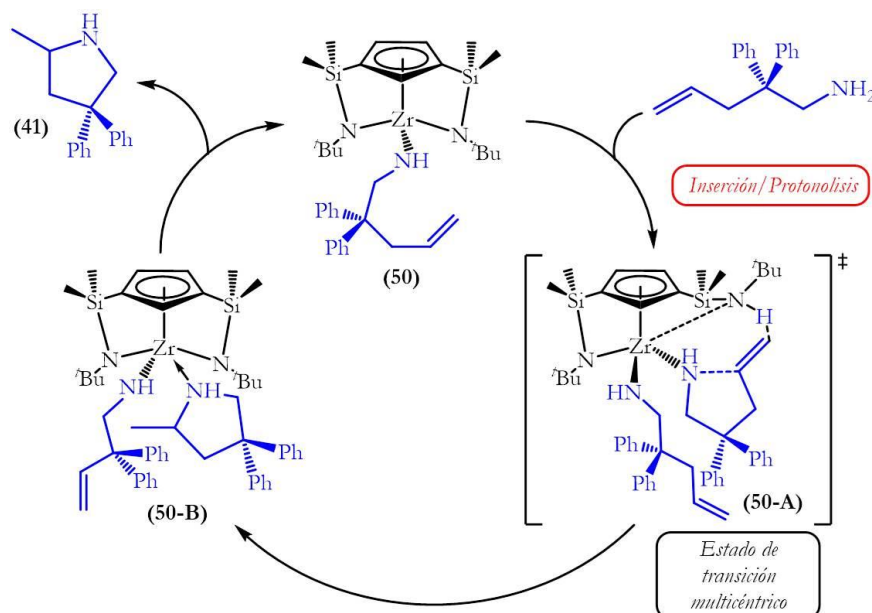
- ✓ Propuesta 3: Se basa en un mecanismo concertado de inserción/protonólisis con un estado de transición de seis centros **50-A** determinante de la velocidad, produciéndose la formación de los enlaces C-N/C-H y ruptura simultánea del enlace N-H del amidoalqueno (Esquema 26).



Esquema 26: Mecanismo de inserción de seis centros determinante de la velocidad propuesto para la reacción de hidroaminación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por **3**.

Esta propuesta de mecanismo es similar a la variación mecanística descrita por el grupo de Sadow en la reacción de hidroaminación catalizada por el complejo $[\{\text{PhB}(\text{C}_5\text{H}_4)(\text{Ox}^{i\text{-Pr},\text{Me}_2})_2\}\text{Zr}(\text{NMe}_2)_2]$ (Figura 15, compuesto **A**, apartado III.II.1.2.).^[132, 193] Como se observa en el esquema 26, tras tener lugar la etapa concertada de inserción/protonólisis a través del estado de transición de seis centros **50-A**, se genera un complejo de zirconio **50-B**, que contiene un grupo zirconio imidoalqueno y una molécula de pirrolidina coordinada al centro metálico, similar al descrito por Sadow para el derivado de zirconio.^[132, 193] El mecanismo descrito por Sadow^[132, 193] está de acuerdo con la observación de que la ciclación de aminoalquenos secundarios sólo tiene lugar en presencia de una amina primaria. En nuestro caso, la formación de un enlace $\text{Zr}=\text{N}$ no se ha observado al estudiar la reactividad del complejo **3** frente a aminas (Capítulo 1, primera parte) y además, la ciclación del aminoalqueno secundario ha tenido lugar sin necesidad de adicionar una amina primaria (apartado III.II.2.1.A.b.). Por ello, este ciclo catalítico (Esquema 26) probablemente no tiene lugar.

- ✓ **Propuesta 4:** Se basa en un mecanismo concertado de inserción/protonólisis con un estado de transición multicéntrico **50-A** determinante de la velocidad, produciéndose la formación de los enlaces C-N/C-H y ruptura simultánea del enlace N-H (Esquema 27). La principal diferencia con respecto al ciclo catalítico anterior (Propuesta 3, Esquema 26) radica en el hecho de que la ruptura del enlace N-H en el estado de transición **50-A** procede del grupo sililamino terminal en lugar del grupo amidoalqueno.



Esquema 27: Mecanismo de inserción multicéntrico determinante de la velocidad propuesto para la reacción de hidroaminación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por **3**.

Una vez generado el complejo amidoalqueno **50-B** que contiene la molécula de pirrolidina coordinada al centro metálico, rápidamente, se libera la molécula de pirrolidina **41** y se regenera la especie activa **50**. Cabe destacar que cuando se ha realizado la reacción de hidroaminación del aminoalqueno secundario (apartado III.II.2.1.A.b.), se ha observado además la formación del producto **53**. De acuerdo con la bibliografía,^[23] esta formación se ha justificado por el hecho de que en lugar de producirse la protonólisis del enlace zirconio-alquilo en un mecanismo de inserción de cuatro centros, tiene lugar la eliminación del hidruro en β (Esquema 15, apartado III.I.1.4.C.). Por tanto, este hecho experimental podría descartar la posibilidad de un mecanismo concertado inserción/protonólisis (Propuestas 3 y 4).

Una vez descartadas las propuestas 3 y 4, parece que los mecanismos más probables son los reflejados en los esquemas 24 y 25 (Propuestas 1 y 2). Por tanto, el ciclo catalítico puede estar constituido por dos pasos inserción/protonólisis con un estado de transición de cuatro centros, siendo el paso determinante de la velocidad de reacción, la inserción de la olefina en el enlace Zr-N o bien la protonólisis. Para ambos casos, se ha incorporado al centro metálico una molécula de aminoalqueno adicional.

A pesar de no haber realizado el estudio del efecto isotópico cinético (KIE), sería conveniente realizarlo en un futuro para confirmar que el enlace N-H está implicado en la etapa limitante de la velocidad de reacción. De acuerdo con la bibliografía,^[24, 109, 132, 189-191, 193, 198, 201, 206] un valor de KIE situado en un intervalo de 2-7 indica que existe un fuerte efecto isotópico cinético primario (KIE). Según los esquemas 24-27 (Propuestas 1-4), en todos los casos se debería observar la existencia de efecto isotópico cinético primario (KIE). Aunque, posiblemente se obtendrían distintos valores de KIE para cada uno de los ciclos catalíticos propuestos y, por tanto, nos ayudará a elegir los mecanismos más probables para el complejo **3**. Posiblemente, para las propuestas 1 y 2 (Esquemas 24 y 25) se obtendría un valor de KIE más bajo que para las propuestas 3 y 4 (Esquemas 26 y 27). De acuerdo con la bibliografía, en la propuesta 3 (Esquema 26), la cual es similar a la variación mecanística descrita por el grupo de Sadow, se esperaría obtener un valor de KIE situado en un intervalo de 3-4.^[132, 193] Por otro lado, la propuesta 1 posiblemente presentaría un valor de KIE inferior a la esperada para la propuesta 2, puesto que en el primero, la ruptura del enlace N-H ocurre en la etapa previa a la inserción.

III.II.2.1.B. Mecanismo con el complejo de zirconio 22:

a) Estudios cinéticos y mecanísticos en la ciclación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por el complejo 22:

a) Estudios cinéticos:

En el apartado anterior, se han propuesto los mecanismos más probables para entender el comportamiento del complejo de zirconio neutro **3** en las reacciones de

hidroaminación estudiadas. Debido a la naturaleza distinta de este compuesto con respecto del derivado catiónico **22**, se decide estudiar también el mecanismo que sigue el complejo **22** en los procesos de hidroaminación a través de un estudio cinético.

Se han realizado los experimentos cinéticos con diferentes concentraciones de sustrato (0,75, 0,85 y 1 M), empleando la misma concentración del catalizador **22**, que en este caso se ha escogido 50 mM y por tanto, inferior a la empleada en el estudio preliminar (apartado III.I.2.1.), debido a la elevada actividad catalítica que presenta. La desaparición del sustrato en función del tiempo se determina a través de la espectroscopía de RMN- ^1H (Figura 33). Además, al igual que en el estudio preliminar (apartado III.I.2.1.), en todos los ensayos cinéticos, el complejo catiónico **22** se ha generado “*in situ*” y a temperatura ambiente a partir del análogo derivado neutro **3** y de $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ en proporción molar 1:1. Del mismo modo que ocurre con el derivado neutro **3**, la gráfica de $\ln([\text{S}]/[\text{S}]_0)$ frente a tiempo muestra una desaparición del sustrato de primer orden y dicha dependencia ya ha sido observada para otros sistemas catalíticos descritos en la bibliografía.^[32, 109, 132, 187, 189-191, 193, 195, 198, 201, 202] El intervalo para cada una de las rectas de la figura 33 es considerando hasta un 70% de la conversión, al sufrir inhibición la especie activa por parte de las moléculas de sustrato o de producto, como se explicará más adelante.

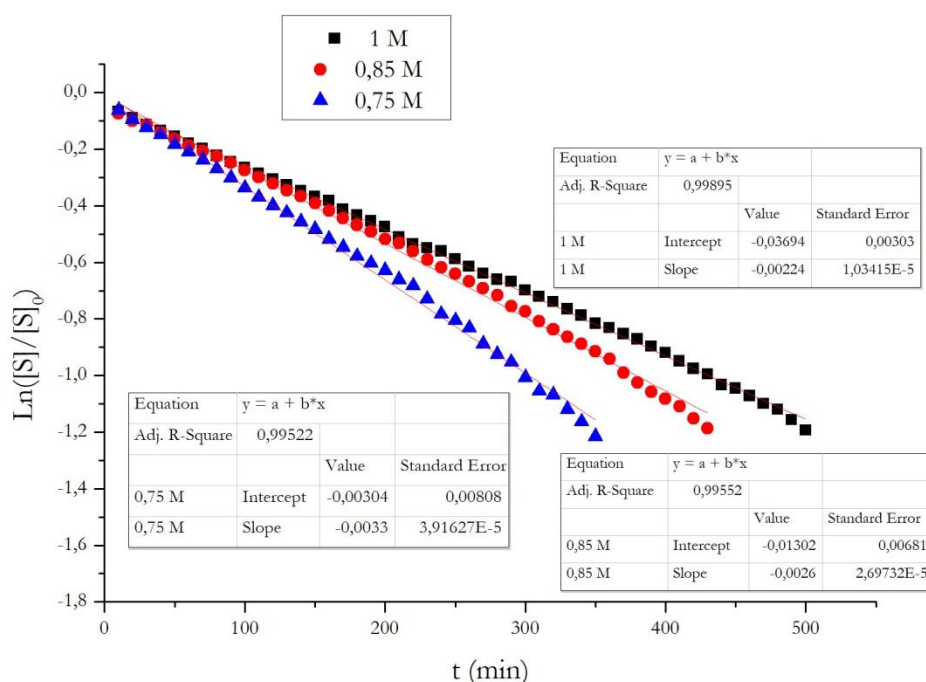


Figura 33: Representación de $\ln([\text{S}]/[\text{S}]_0)$ vs. tiempo (min) para la reacción de hidroaminación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por **22**. Condiciones (5% mol de complejo **22**, 0,5 mL de C_6D_6 , 45 °C para todos): ■ $[\text{S}]_0 = 1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; ● $[\text{S}]_0 = 0,85 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; ▲ $[\text{S}]_0 = 0,75 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$.

Con el fin de determinar el orden de la reacción respecto de la concentración del catalizador, los experimentos cinéticos se han llevado a cabo con tres concentraciones diferentes de **22** (50, 100 y 150 mM) manteniendo la misma concentración inicial de sustrato (1 M, la misma concentración que se empleó en el estudio preliminar), y la concentración del aminoalqueno ha sido monitorizada como una función del tiempo por

medio de RMN- ^1H (Figura 34). Si se realiza la misma representación para las distintas concentraciones de **22** ($\ln([S]/[S]_0)$ vs. tiempo), se observa que las tres siguen el mismo comportamiento. El intervalo para cada una de las rectas de la figura 34 es considerando hasta un 70% de la conversión.

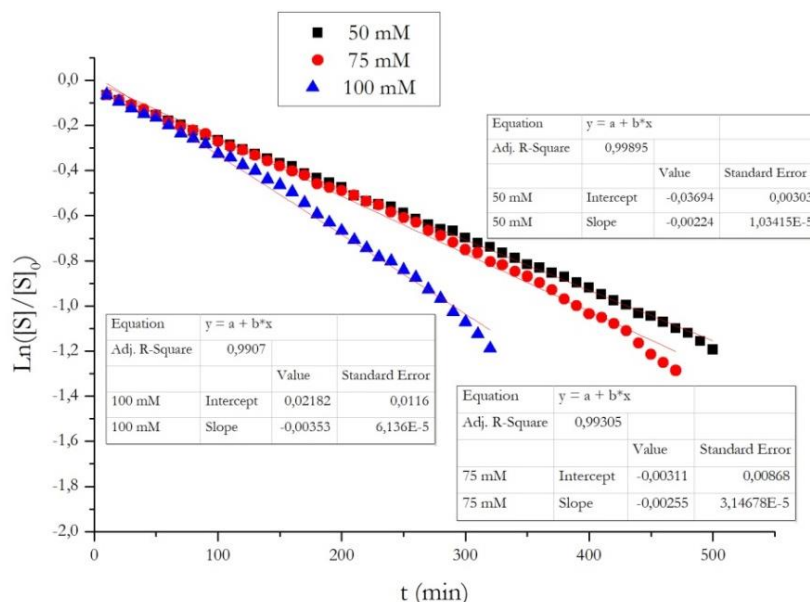


Figura 34: Representación de $\ln([S]/[S]_0)$ vs. tiempo (min) para la reacción de hidrogenación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por **22**. Condiciones (1 M de sustrato, 0,5 mL de C_6D_6 , 45 °C para todos): ■ **[22]** = 50 mM; ● **[22]** = 75 mM; ▲ **[22]** = 100 mM.

Si se representa k_{obs} , que son las constantes de velocidad de reacción observadas cuyos valores han sido tomados de las pendientes procedentes de la figura 34, frente a la concentración del catalizador **22** (Figura 35) se observa que sigue una tendencia lineal. Por tanto, la cinética de la reacción es de orden uno con respecto al catalizador.

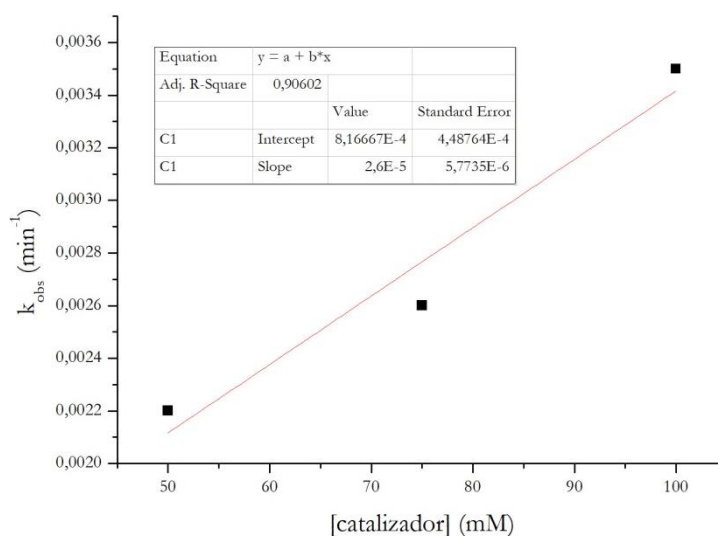


Figura 35: Representación de k_{obs} (min^{-1}) vs. [catalizador] (mM).

La gráfica de la figura 33 muestra que al aumentar la concentración del sustrato, la constante de velocidad de reacción disminuye. Además, cuando se alcanza

aproximadamente un 70% de la conversión en la reacción de hidroaminación, se observa una desviación de la linealidad en la gráfica de $\ln([S]/[S]_0)$ frente a tiempo (Figuras 33 y 34). Ambas observaciones se pueden atribuir al efecto inhibitorio del catalizador por parte de las moléculas de sustrato o de producto, las cuales compiten con la olefina.^[26, 44, 49, 55, 94, 103, 109, 132, 193] Esto explica la menor velocidad de reacción observada al aumentar la concentración inicial de sustrato, así como también la no linealidad tras alcanzar el 70% de la conversión aproximadamente.

Al representar $\ln([S]/[S]_0)$ frente al tiempo, antes y después de realizar una recarga del sustrato (Figura 36, el intervalo de las dos rectas es considerando hasta el 90% de la conversión aproximadamente), se observa que la cinética de la desaparición del sustrato, antes de realizar la recarga, sigue una tendencia lineal hasta el 70% de la conversión, mientras que la cinética correspondiente a la reacción de ciclación, tras añadir la recarga, sigue una tendencia lineal en todo el intervalo representado. La velocidad de reacción observada es menor en el segundo ciclo comparado con el primero. El valor de la constante de velocidad de reacción se ha reducido algo más de la mitad respecto del valor de la constante de velocidad del primer ciclo, poniendo de manifiesto el efecto inhibitorio del sustrato. Además del sustrato, la pirrolidina formada en la reacción también posee efecto inhibitorio. Esta inhibición por parte de las moléculas de sustrato o de producto es mayor que la observada para el derivado neutro **3**. Por otra parte, la menor actividad observada también puede ser debido a posibles procesos de desactivación del catalizador durante la reacción catalítica.

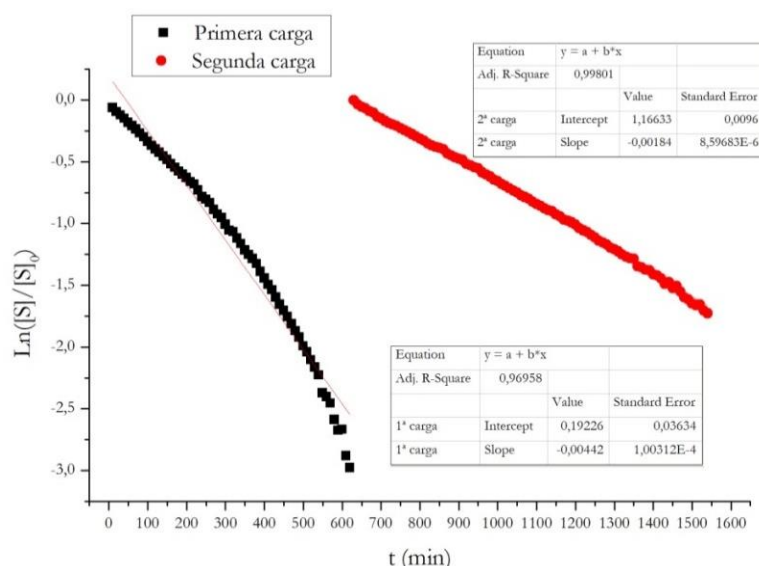


Figura 36: Estudio de la inhibición: representación de $\ln([S]/[S]_0)$ vs. tiempo (min) de dos ciclos.

El proceso de ciclación de 2,2-difenilpent-4-enamina se ha realizado a diferentes temperaturas (40, 45 y 50 °C). Se obtienen unas constantes de velocidad de primer orden en cada caso procedente de la gráfica de $\ln([S]/[S]_0)$ frente a tiempo (Figura 37), correspondiente a las reacciones de hidroaminación del aminoalqueno 1 M catalizadas

por un 10% en mol de **22** y calentadas a distintas temperaturas. El intervalo para cada una de las rectas de la figura 37 es considerando hasta un 70% de la conversión.

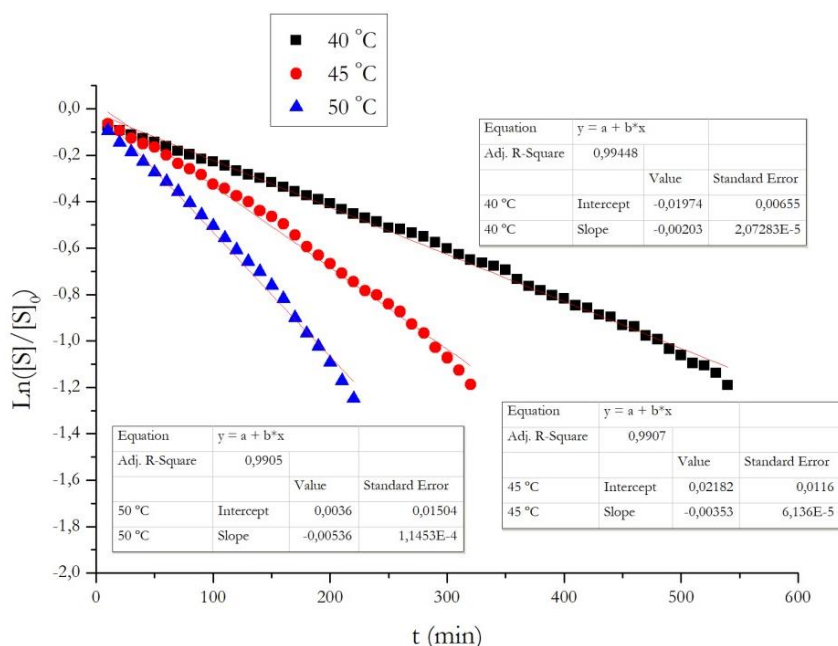


Figura 37: Representación de $\ln([S]/[S]_0)$ vs. tiempo (min) para la reacción de hidroaminación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por **22**. Condiciones (1 M de sustrato, 100 mM de complejo **22**, 0,5 mL de C_6D_6): ■ T = 40 °C; ● T = 45 °C; ▲ T = 50 °C.

Como se ha comentado en el apartado III.II.2.1.A.a., la ecuación de Eyring-Polanyi (Ecuación 1) permite calcular los parámetros de entalpía ΔH^\ddagger y entropía ΔS^\ddagger de activación del proceso de hidroaminación, a través de los valores obtenidos en la pendiente y ordenada en el origen procedentes de la gráfica de $\ln(k_{obs}/T)$ vs. $1/T$, respectivamente (Figura 38).

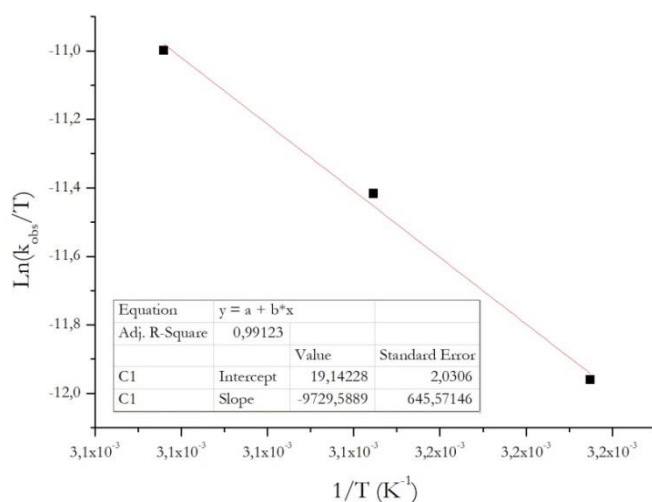


Figura 38: Gráfica de Eyring-Polanyi para la reacción de hidroaminación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por **22**.

El análisis de Eyring del proceso de hidroaminación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizado por **22** proporciona los parámetros $\Delta H^\ddagger = 19 \text{ Kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ y $\Delta S^\ddagger = -9$

$\text{cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ y por consiguiente, el valor de la energía libre de Gibbs a temperatura ambiente es $\Delta G^\ddagger(298\text{ K}) = 21,7\text{ Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Cabe destacar que este estudio cinético proporciona un elevado valor de ΔH^\ddagger comparado con el observado para el derivado neutro **3** (Tabla 6, entradas 1 *vs.* 2). Sin embargo, esta aparente desventaja es compensada por el valor de ΔS^\ddagger significativamente menos negativo y por consiguiente, el bajo valor de $\Delta G^\ddagger(298\text{ K})$ (Tabla 6, entradas 1 *vs.* 2). El desarrollo de la ecuación de Eyring-Polanyi, así como también de los cálculos para la determinación de los parámetros ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger de activación se explican en la parte experimental (Capítulo 4, apartado IV.7.2.A.).

Tabla 6: Parámetros de activación en el proceso de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos catalizado por los complejos de zirconio **3** y **22**.

| Entrada | Catalizador | ΔH^\ddagger , $\text{Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ | ΔS^\ddagger , $\text{cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ | $\Delta G^\ddagger(298\text{K})$, $\text{Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ |
|---------|-------------|---|--|--|
| 1 | 3 | 14 | -30 | 22,9 |
| 2 | 22 | 19 | -9 | 21,7 |

b) Estudios mecanísticos:

La reacción entre el complejo de zirconio catiónico **22** y el sustrato 2,2-difenilpent-4-enamina se ha llevado a cabo a nivel de tubo de RMN, en proporción molar 1:1 y en C_6D_6 con el fin de realizar un seguimiento espectroscópico de la misma. Los espectros de RMN- ^1H se muestran en la figura 39. La figura 39B, a $T = \text{t.a.}$ durante una hora, muestra que se ha consumido el sustrato aminoalqueno de partida al no observarse las señales situadas a 4,93 y 5,42 ppm correspondientes a los protones de la fracción olefínica. El hecho de que el derivado catiónico es insoluble en C_6D_6 no nos permite establecer conclusiones acerca de los posibles compuestos generados en la reacción estequiométrica.

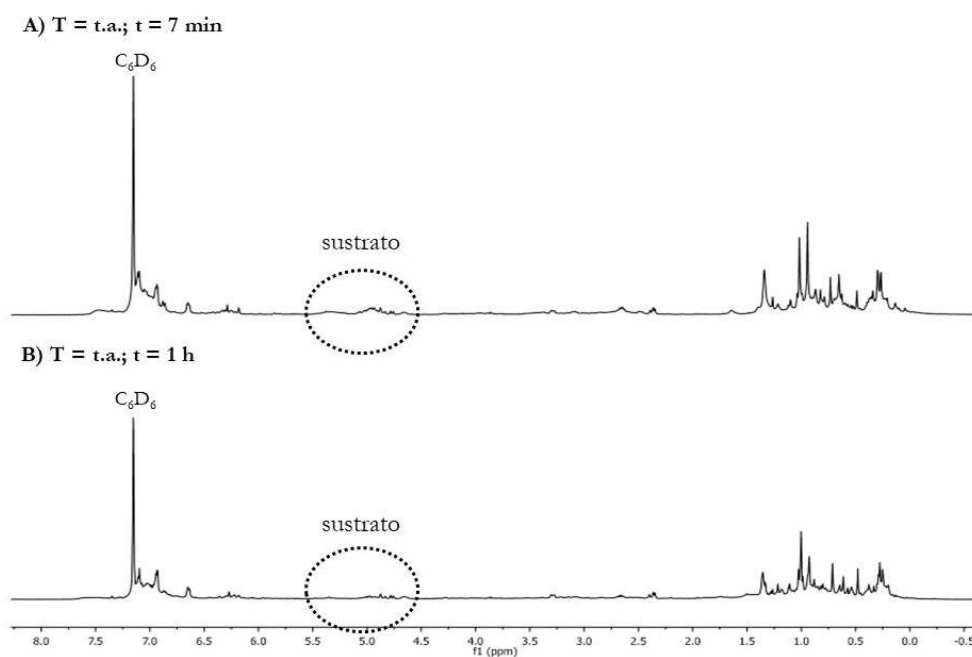


Figura 39: Registro de la reacción entre **22** y el sustrato en proporción molar 1:1 por RMN- ^1H (C_6D_6).

6) Reacción de hidroaminación intramolecular de un aminoalqueno secundario catalizada por el complejo 22:

El estudio del comportamiento catalítico del complejo **22** en la reacción de hidroaminación intramolecular de un aminoalqueno secundario, 2,2-difenil-N-metilpent-4-en-1-amina, se ha llevado a cabo a nivel de tubo de RMN. Al igual que en el caso del derivado neutro **3**, este estudio se ha realizado con el fin de descartar el mecanismo de cicloadición [2+2], dado que en este caso la reacción de ciclación del aminoalqueno secundario no tiene lugar. Como disolvente de la reacción se han empleado 0,5 mL de C_6D_6 y se ha empleado $1 \text{ mol} \cdot L^{-1}$ de concentración del sustrato. Por otro lado, la cantidad de catalizador utilizada ha sido del 10% en mol con respecto al sustrato. Al igual que en los anteriores estudios realizados para el derivado catiónico **22**, este compuesto se ha generado “*in situ*” y a temperatura ambiente a partir del análogo neutro **3** y de $B(C_6F_5)_3$ en proporción molar 1:1. A pesar de observar actividad catalítica a temperatura ambiente, la temperatura a la que se ha llevado a cabo la reacción finalmente ha sido de 70 °C, temperatura en la cual la catálisis transcurre a una velocidad razonable.

Los espectros obtenidos se muestran en la figura 40 (por simplicidad no se indican las señales correspondientes a los protones de los grupos fenilo). La conversión alcanzada en cada punto de la reacción se obtiene por comparación de la integral de las señales de los productos con respecto de un patrón interno (mesitileno).

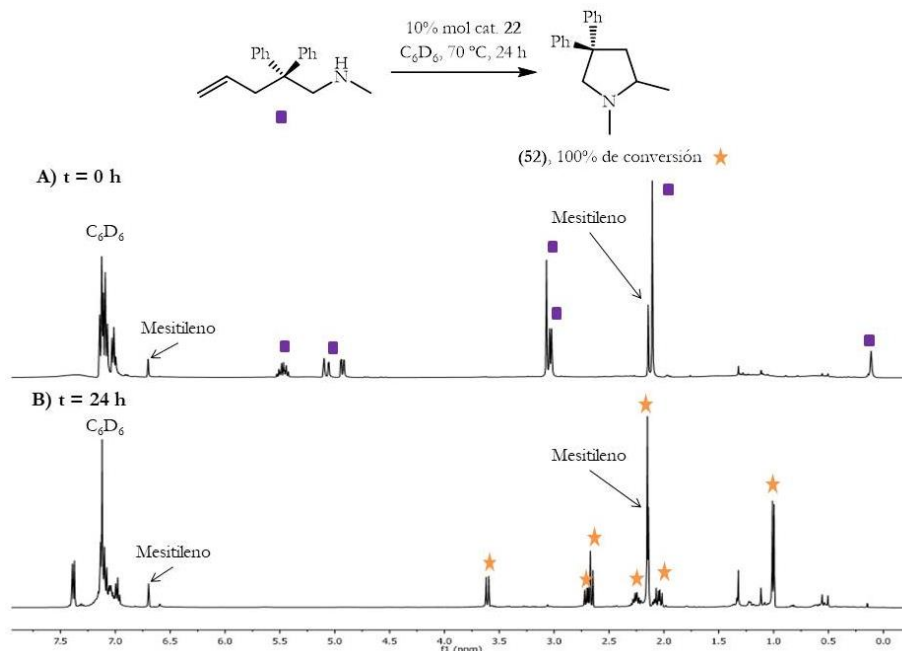


Figura 40: Registro de la reacción de hidroaminación de aminoalqueno secundario por RMN- 1H (C_6D_6).

La figura 40A, a $t = 0 \text{ h}$, muestra las señales correspondientes principalmente al aminoalqueno de partida. Cabe destacar que a diferencia de lo que ocurre con el derivado neutro **3**, en este caso no se observa el desdoblamiento de las señales correspondientes a los grupos metilo y metileno y al protón unidos al átomo de nitrógeno procedentes del

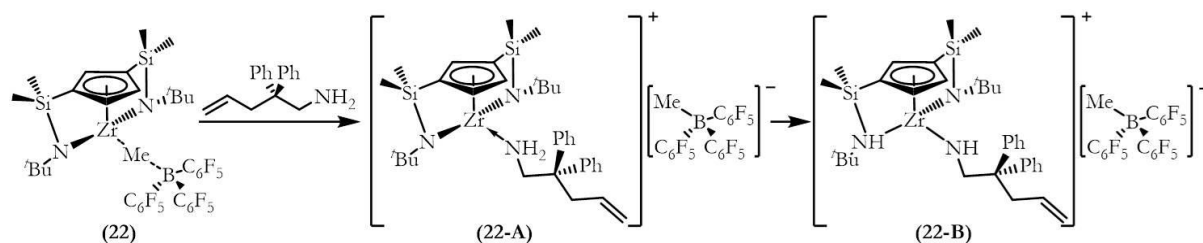
aminoalqueno secundario. En la figura 40B, a $t = 24$ h, se observa la formación única del producto pirrolidina **52** siendo, por tanto, la conversión del 100%. Nuevamente, el complejo catiónico **22** presenta una actividad catalítica superior respecto del análogo derivado neutro **3**. La formación de pirrolidina **52** ha sido identificada y caracterizada por espectroscopía de RMN- ^1H , ^{13}C y ^{15}N al estar descrita en la bibliografía.^[23]

c) Mecanismo propuesto para la ciclación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por el complejo 22:

El conjunto de observaciones experimentales descrito en este capítulo nos permite proponer los pasos claves del ciclo catalítico que puede ser operativo cuando el complejo **22** actúa como catalizador en esta reacción de hidroaminación intramolecular.

Etapas de iniciación: generación de la especie activa:

Atendiendo a los hechos experimentales, así como también los antecedentes bibliográficos,^[59, 126, 195] se propone que en el caso del derivado catiónico **22**, el cual no dispone de ningún grupo alquilo/amido adicional, que permita la reacción de protonólisis de ese grupo para la generación de la especie activa, se produce primero la coordinación de una molécula de aminoalqueno al centro metálico, para la estabilización del complejo precursor catiónico **22** dando lugar al compuesto **22-A**. Seguidamente, la migración selectiva del protón a uno de los grupos silil- η^1 -amido genera el complejo amidoalqueno **22-B** (Esquema 28).



Esquema 28: Generación de los complejos catiónicos **22-A** y **22-B**.

Como se ha observado en el apartado III.II.2.1.A., para la formación de la especie catalíticamente activa en la reacción de hidroaminación catalizada por **3**, se produce una reacción de protonólisis del enlace zirconio-metilo. Por tanto, los derivados de zirconio neutro **3** y catiónico **22** presentan dos mecanismos diferentes en la etapa de iniciación.

Los siguientes hechos experimentales nos han permitido determinar el complejo amidoalqueno catiónico **22-B** como la especie catalíticamente activa:

1. Como se ha observado en el apartado III.II.2.1.B.b., el complejo **22** es activo en la reacción de hidroaminación intramolecular del aminoalqueno secundario, permitiéndonos descartar la posibilidad de la generación de un complejo metal imido, como especie activa en un mecanismo de cicloadición [2+2].^[8, 11, 13, 14, 22, 31, 32, 127, 128, 183-187] Además, según el apartado III.I.2.1., muestra actividad en la reacción de ciclación del aminoalqueno primario. Este hecho hace pensar que en

nuestro caso, a diferencia de otros derivados de zirconio catiónicos descritos,^[121, 126] con aminoalquenos primarios, no se produce una fácil desprotonación de la especie catiónica amido de zirconio (**22-B**) dando lugar a una especie zirconio imido menos reactiva.

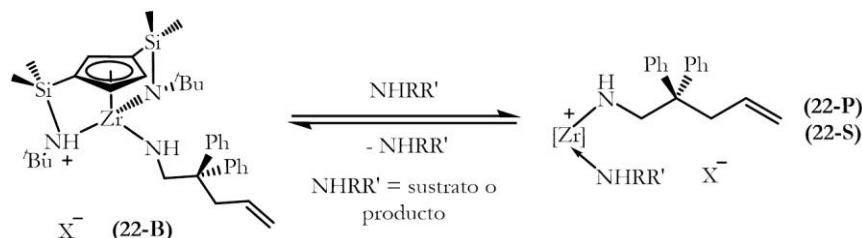
- De acuerdo con los estudios mecanísticos (apartado III.II.2.1.B.a.), en la reacción entre el complejo **22** y el sustrato en proporción molar 1:1 y a temperatura ambiente, se consume todo el sustrato aminoalqueno de partida. Por tanto, el derivado catiónico **22** requiere un equivalente o más de sustrato aminoalqueno para inducir la reacción.

Etapas de inserción/protonólisis:

Como se ha comentado en el apartado de los antecedentes bibliográficos, una vez generado el complejo amido catalíticamente activo, se han descrito diversas variaciones mecanísticas en base a los resultados experimentales y teóricos, y las cuales están centradas principalmente en el estado de transición (Figura 32, apartado III.II.2.1.A.c.), la etapa limitante de la velocidad de reacción y, por tanto, la cinética del proceso catalítico.

Según los experimentos cinéticos realizados en la reacción de ciclación de 2,2-difenilpent-4-enamina, la velocidad de reacción se podría expresar de la siguiente forma: $v \approx k[\text{catalizador}]^1[\text{sustrato}]^1$.^[32, 109, 132, 187, 189-191, 193, 195, 198, 201, 202] Este hecho experimental nos permite descartar el mecanismo común de dos etapas con el paso de la inserción intramolecular, a través de un estado de transición de cuatro centros (Figura 32A, apartado III.II.2.1.A.c.), como determinante de la velocidad de reacción.^[24, 41, 196, 197]

Además, se ha demostrado el efecto inhibitor del catalizador por parte de las moléculas de sustrato o de producto,^[26, 44, 49, 55, 94, 103, 109, 132, 193] el cual se ha puesto de manifiesto al realizar una recarga del sustrato, observándose una velocidad inferior en el segundo ciclo respecto del primero (Figura 36, apartado III.II.2.1.B.a.). De este modo, las moléculas de sustrato y la pirrolidina formada en la reacción compiten con la coordinación de la olefina, inhibiendo al complejo catalíticamente activo (**22-P** y **22-S**), como se refleja en el esquema 29.

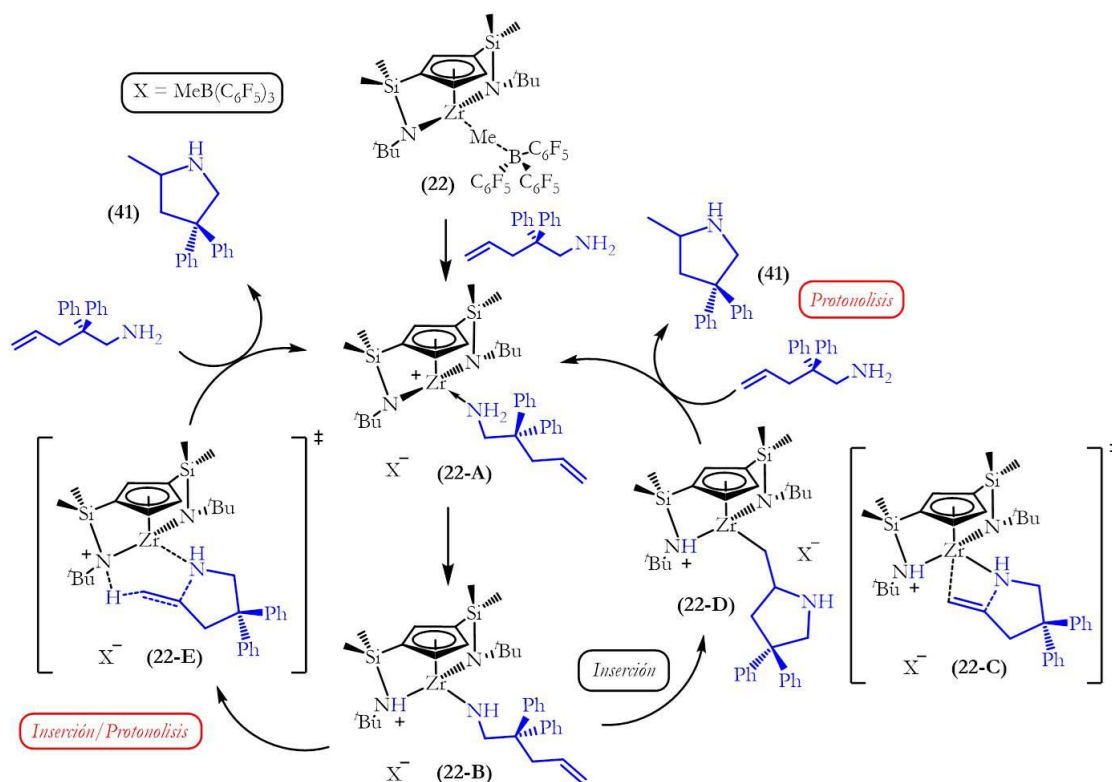


Esquema 29: Etapa de inhibición de la especie activa **22-B** por parte del sustrato y del producto.

El análisis de Eyring del proceso de hidroaminación (Figura 38, apartado III.II.2.1.B.a.) proporciona los parámetros $\Delta H^\ddagger = 19 \text{ Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ y $\Delta S^\ddagger = -9 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ y por consiguiente, el valor de la energía libre de Gibbs a temperatura ambiente es $\Delta G^\ddagger(298 \text{ K}) = 21,7 \text{ Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. El valor de la entropía de activación ΔS^\ddagger es

menos negativo que el obtenido en el análisis de Eyring del complejo **3** (Tabla 6, entradas 1 vs. 2, apartado III.II.2.1.B.a.). Sin embargo, este valor de ΔS^\ddagger compensa el elevado valor de ΔH^\ddagger , obteniendo así un bajo valor de $\Delta G^\ddagger(298\text{ K})$ (Tabla 6, entradas 1 vs. 2, apartado III.II.2.1.B.a.). Una situación similar se ha descrito por el grupo de Hill para los complejos β -dicetiminato de calcio y estroncio $[\{\text{ArNC}(\text{Me})\text{CHC}(\text{Me})\text{NAr}\}\text{M}(\text{N}(\text{SiMe}_3)_2)(\text{thf})_n]$ ($\text{M} = \text{Ca}$, $n = 0$; $\text{M} = \text{Sr}$, $n = 1$; $\text{Ar} = 2,6\text{-iPr}_2\text{C}_6\text{H}_3$) y los compuestos bis(amido) de calcio y estroncio $[\text{Sr}\{\text{N}(\text{SiMe}_3)_2\}_2]_2$ y $[\text{M}\{\text{N}(\text{SiMe}_3)_2\}_2(\text{thf})_2]_2$ ($\text{M} = \text{Ca}$, Sr) obteniendo finalmente un valor de $\Delta G^\ddagger(298\text{ K})$ comprendido entre 20,2 y 23,0 $\text{Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.^[103] El valor experimental de ΔG^\ddagger es similar al obtenido para otros complejos descritos en la bibliografía, y en donde se ha propuesto también un mecanismo concertado de formación de los enlaces C-N/C-H y ruptura del enlace N-H.^[24, 44, 94, 103, 189, 193]

En base a los resultados experimentales anteriormente comentados, destacando la cinética de orden uno respecto de la concentración del sustrato, así como el requerimiento de uno o más equivalentes de sustrato para inducir la reacción, se ha propuesto un ciclo catalítico con dos vías alternativas reflejado en el esquema 30 (por simplicidad se ha omitido la etapa de inhibición reflejada en el esquema 29).



Esquema 30: Ciclo catalítico propuesto para la reacción de hidroaminación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por **22**.

Una vez generado el complejo catalíticamente activo **22-B** (etapa de iniciación), se pueden producir dos vías alternativas. Por un lado, la inserción intramolecular reversible de la olefina en el enlace Zr-N a través de un estado de transición de cuatro centros **22-C**

da lugar al complejo **22-D**, y finalmente la protonólisis determinante de la velocidad, por la incorporación de una molécula de sustrato adicional, da lugar al producto pirrolidina **41** y regenera la especie **22-A**. Esta vía es similar a la variación mecanística de dos etapas inserción/protonólisis propuesta por Tobisch a partir de cálculos teóricos DFT.^[198, 201] Por otro lado, se ha propuesto un mecanismo asistido por protón a través de un estado de transición multicéntrico **22-E**, en el cual se produce la formación de los enlaces C-N/C-H y ruptura del enlace N-H procedente del grupo sililamino. Finalmente, la pirrolidina **41** se genera mediante la incorporación de una molécula de aminoalqueno adicional, regenerando la especie **22-A**. Esta vía es similar al mecanismo de inserción asistido por protón propuesto por Marks (Esquema 19, apartado III.II.1.2.; Figura 32B, apartado III.II.2.1.A.c.)^[24, 44, 94] y al mecanismo de estado de transición de seis centros propuesto por el grupo de Sadow (Esquema 20, apartado III.II.1.2.; Figura 32C, apartado III.II.2.1.A.c.)^[109]

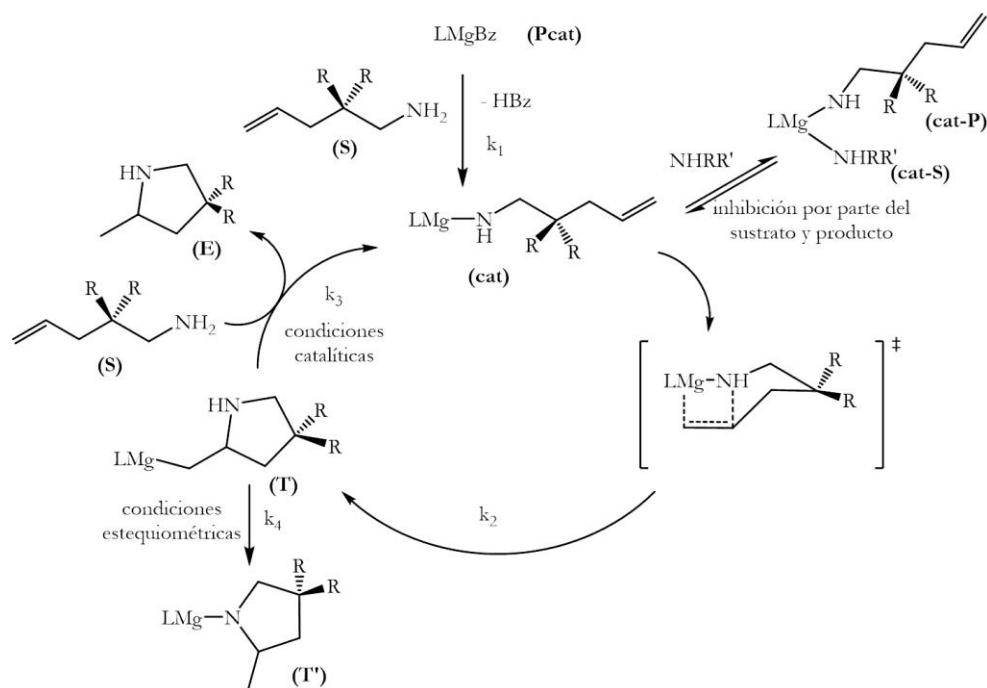
En ambas vías propuestas, el paso de la protonólisis es el determinante de la velocidad de reacción, bien en un mecanismo de dos etapas inserción/protonólisis o bien como parte de un proceso concertado de formación de los enlaces C-N/C-H y ruptura simultánea del enlace N-H. Para confirmarlo, sería conveniente realizar en un futuro el estudio del efecto isotópico cinético (KIE). De acuerdo con la bibliografía,^[24, 109, 132, 189-191, 193, 198, 201, 206] un valor de KIE situado en un intervalo de 2-7 indica que existe un fuerte efecto isotópico cinético primario (KIE) y, por tanto, que el enlace N-H está implicado en la etapa limitante de la velocidad de reacción.

III.II.2.2. Complejos de magnesio neutros 47 y 48 y catiónico 49:

En este apartado se establecerá un estudio comparativo entre los procesos catalíticos de hidroaminación mediados por los complejos de doble geometría forzada de magnesio neutros **47** y **48** y catiónico **49**. Como se ha comentado anteriormente, parte de los estudios cinéticos y mecanísticos, principalmente de los derivados bencilo **47** y amido **48**, ha sido desarrollado previamente por el doctor Carlos Gallegos Gómez en nuestro grupo de investigación, por lo que se explicará brevemente.^[111, 112] Sin embargo, los estudios cinéticos y mecanísticos realizados para el derivado catiónico **49** se han desarrollado en este trabajo.

III.II.2.2.A. Mecanismo con los complejos de magnesio neutros 47 y 48:^[111, 112]

La actividad de los complejos de magnesio neutros **47** y **48** en procesos de hidroaminación intramolecular se ha estudiado previamente en nuestro grupo de investigación. Para el complejo bencilo **47** se ha propuesto un ciclo catalítico de dos etapas inserción/protonólisis con un estado de transición de cuatro centros (Esquema 31). La especie activa magnesio amido (**cat**) se genera a partir de la protonólisis del enlace magnesio-bencilo procedente del complejo de partida **47** (**Pcat**, k_1).



Esquema 31: Mecanismo propuesto para la reacción de hidroaminación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por el complejo **47**.

El paso determinante de la velocidad de reacción es la inserción de la olefina en el enlace Mg-N (k_2) y dicha reacción se produce mediante la coordinación al centro metálico del enlace insaturado y posterior polarización. A través de un ataque nucleófilo del grupo amido sobre la olefina polarizada se forma la pirrolidina sustituida correspondiente, unida al centro metálico mediante el grupo metileno (complejo **T**, k_2). Tras aminólisis por parte de otra molécula de sustrato se regenera la especie activa (**cat**) y se forma el producto de reacción **E** (k_3). La formación del complejo magnesio pirrolidina **T'** (Esquema 31), cuya estructura es similar al derivado de zirconio **50** anteriormente descrito, ha sido observada al realizar la reacción estequiométrica entre el sustrato y el complejo **47** en proporción molar 1:1 y a 70 °C. Este mecanismo está de acuerdo con una cinética de orden uno y cero respecto de la concentración del catalizador y del sustrato, respectivamente, la cual se ha observado inicialmente para los complejos de metales de tierras raras^[24, 41, 196, 197] y más adelante, para algunos sistemas catalíticos basados en metales del grupo 2^[26, 103, 106, 108, 199] y zirconio.^[23, 94, 121, 126]

Como se refleja en el esquema 31, la coordinación de la olefina (k_2) compite con las moléculas de sustrato y la pirrolidina formada en la reacción (**cat-P** y **cat-S**), las cuales inhiben al catalizador, lo que explica la disminución de la velocidad de reacción (menor k_{obs}) al aumentar la concentración inicial de sustrato.^[26, 44, 49, 55, 94, 103, 109, 132, 193]

Teniendo en cuenta las mismas características de comportamiento catalítico encontradas en los derivados bencilo **47** y amido **48**, se ha planteado que ambos derivados neutros **47** y **48** siguen el mismo mecanismo en la reacción de hidroaminación intramolecular.

III.II.2.2.B. Mecanismo con el complejo de magnesio catiónico 49:

a) Estudios cinéticos y mecanísticos en la ciclación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por el complejo 49:

a) Estudios cinéticos:

Como se ha comentado en la introducción del bloque de los estudios cinéticos y mecanísticos (apartado III.II.2.), la actividad catalítica del complejo catiónico **49** es ligeramente inferior a la observada para los correspondientes derivados neutros **47** y **48**.^[111, 112] Por tanto, se espera que el mecanismo de reacción para el complejo catiónico **49** sea diferente al propuesto para los derivados bencilo **47** y amido **48**.^[111, 112]

Esta diferencia mecanística se pone de manifiesto en los experimentos cinéticos preliminares de la reacción de ciclación de 2,2-difenilpent-4-enamina (el mismo sustrato empleado en los otros catalizadores objeto de estudio) realizados por el doctor Carlos Gallegos Gómez.^[111, 112] Se observó que la velocidad de reacción tiene una dependencia de orden uno en la concentración del sustrato, la cual ha sido observada para otros sistemas catalíticos descritos en la bibliografía.^[32, 109, 132, 187, 189-191, 193, 195, 198, 201, 202]

A raíz de estos estudios preliminares se ha decidido completar los ensayos cinéticos y mecanísticos en este trabajo de investigación, los cuales se comentarán a continuación. Las condiciones de trabajo han sido similares a las empleadas en los ensayos preliminares. De este modo, el progreso de la reacción de hidroaminación se ha seguido por espectroscopía de RMN-¹H, a través del cual se han podido determinar los cambios en las concentraciones del sustrato y del producto de hidroaminación **41**,^[103] en presencia de mesitileno, como patrón interno. Como disolvente se han empleado 0,5 mL de C₆D₆. Además, el complejo catiónico **49** se ha generado “*in situ*” y a temperatura ambiente a partir del análogo neutro **47** y de [HNMe₃][BPh₄] en proporción molar 1:1.

El proceso de ciclación de 2,2-difenilpent-4-enamina se ha realizado a diferentes temperaturas (25, 40 y 50 °C) manteniendo las mismas concentraciones iniciales del derivado catiónico **49** (20 mM) y del sustrato (1 M). Al representar la gráfica de ln([S]/[S]₀) frente a tiempo, se observa que las tres siguen el mismo comportamiento, obteniendo unas constantes de velocidad de primer orden en cada caso (Figura 41, el intervalo para cada una de las rectas es considerando 3t_{1/2}).

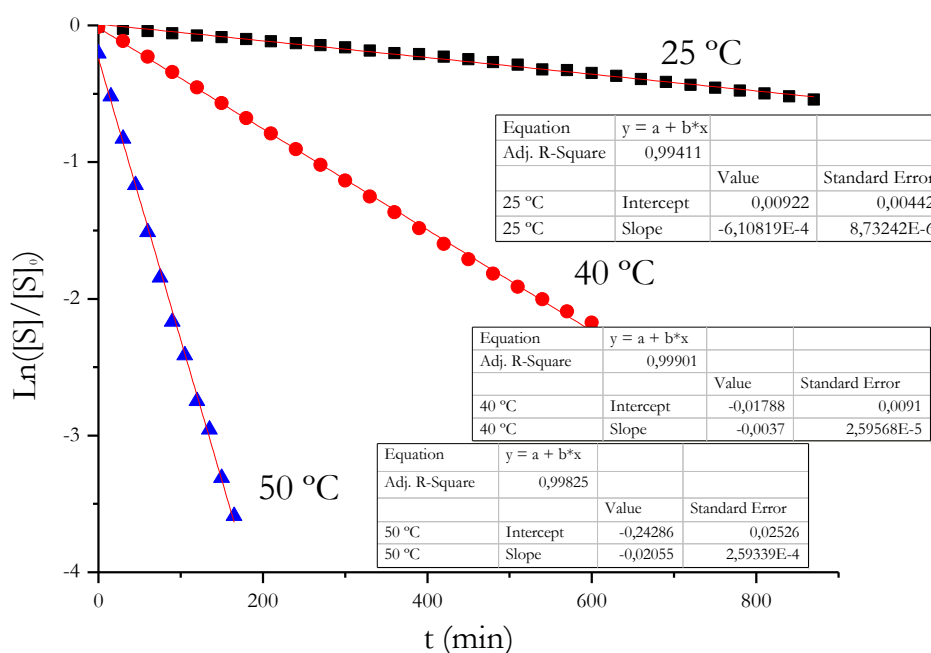


Figura 41: Representación de $\ln([S]/[S]_0)$ vs. tiempo (min) para la reacción de hidroaminación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por **49**. Condiciones (1 M de sustrato, 20 mM de complejo **49**, 0,5 mL de C_6D_6 para todos): ■ T = 25 °C; ● T = 40 °C; ▲ T = 50 °C.

El análisis de Eyring-Polanyi (Ecuación 1, apartado III.II.2.1.A.a.) del proceso de hidroaminación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizado por **49** (Figura 42) proporciona los parámetros $\Delta H^\ddagger = 26 \text{ Kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ y $\Delta S^\ddagger = 13 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ y por consiguiente, el valor de la energía libre de Gibbs es $\Delta G^\ddagger(298 \text{ K}) = 22,1 \text{ Kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$.

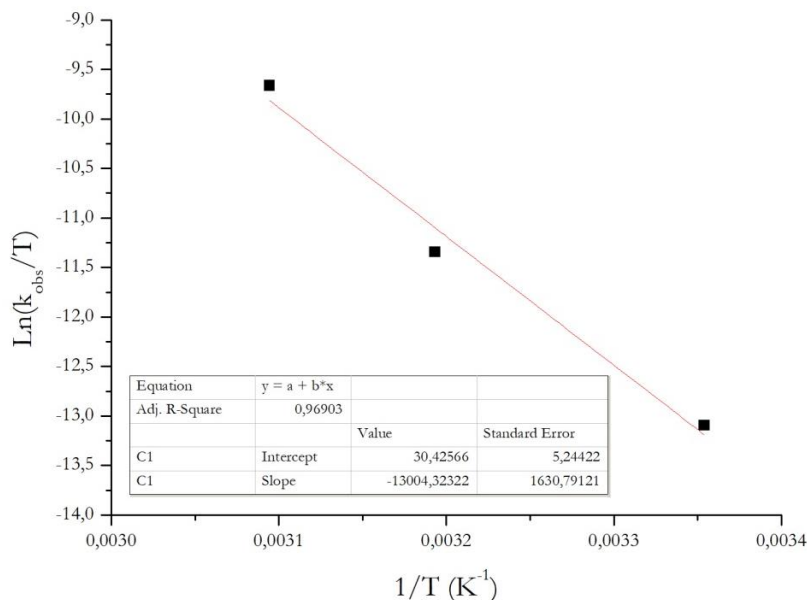


Figura 42: Gráfica de Eyring-Polanyi para la reacción de hidroaminación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por **49**.

Cabe destacar que este estudio cinético proporciona un elevado valor de ΔH^\ddagger , pero esta aparente desventaja es compensada por el valor de ΔS^\ddagger ligeramente positivo y por

consiguiente, el bajo valor de $\Delta G^\ddagger(298\text{ K})$ el cual es similar al obtenido en los complejos de zirconio **3** y **22** ($\Delta G^\ddagger(\mathbf{3}) = 22,9\text{ Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ y $\Delta G^\ddagger(\mathbf{22}) = 21,7\text{ Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). El desarrollo de la ecuación de Eyring-Polanyi, así como también de los cálculos para la determinación de los parámetros ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger de activación se explican en la parte experimental (Capítulo 4, apartado IV.7.2.A.).

Para disponer de datos adicionales que aporten información sobre un posible mecanismo, se ha decidido investigar el efecto isotópico cinético (KIE) de la sustitución del enlace $\alpha\text{-N-H}$ *vs.* N-D en la velocidad de ciclación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por **49**. En este caso, los experimentos cinéticos se han llevado a cabo a $40\text{ }^\circ\text{C}$ empleando condiciones de reacción similares (las concentraciones iniciales del sustrato y complejo **49** son 1 M y 20 mM , respectivamente). La desaparición del sustrato aminoalqueno en función del tiempo se ha obtenido mediante RMN- ^1H . Teniendo en cuenta que $[\text{S}]_0 = 1\text{ M}$, al representar $\ln[\text{S}]$ frente al tiempo de reacción (Figura 43), se observa que ambas reacciones siguen una tendencia lineal, pero la velocidad de reacción de ciclación del aminoalqueno deuterado es bastante inferior a la de la reacción de hidrogenación del aminoalqueno sin deuterar ($k_{\text{obs D}} = 5,0\cdot 10^{-4}\text{ min}^{-1}$ *vs.* $k_{\text{obs H}} = 3,7\cdot 10^{-3}\text{ min}^{-1}$), obteniendo un valor de $\text{KIE}(k_{\text{H}}/k_{\text{D}})$ de 7,4. De acuerdo con la bibliografía,^[24, 109, 132, 189-191, 193, 198, 201, 206] un valor de KIE situado en un intervalo de 2-7 indica que existe un fuerte efecto isotópico cinético primario (KIE). Por tanto, nuestro resultado experimental confirma que el enlace N-H está implicado en la etapa limitante de la velocidad de reacción.

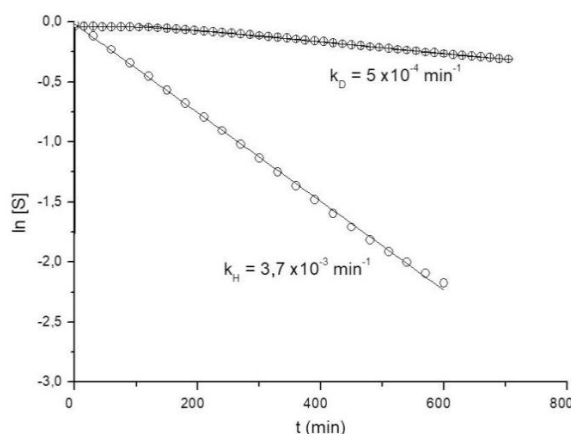


Figura 43: Estudio KIE H/D para la reacción de hidrogenación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por **49** a $40\text{ }^\circ\text{C}$. Condiciones: 1 M de sustrato, 20 mM de complejo **49**, $40\text{ }^\circ\text{C}$, $0,5\text{ mL}$ de C_6D_6 .

b) Estudios mecanísticos:

La reacción entre el complejo de magnesio catiónico **49**, generado “*in situ*” a partir del análogo neutro **47** y $[\text{HNMe}_3][\text{BPh}_4]$, y el sustrato objeto de estudio, 2,2-difenilpent-4-enamina, en proporción molar 1:1 y en C_6D_6 se ha llevado a cabo a nivel de tubo de RMN, con el fin de realizar un seguimiento de la misma por espectroscopía de RMN- ^1H , como se muestra en la figura 44. En este caso, la reacción no tiene lugar incluso

calentando la mezcla de reacción a 60 °C durante tres horas (Figura 44B), al observarse por RMN- ^1H las señales situadas a 4,93 y 5,42 ppm correspondientes a los protones de la fracción olefínica del aminoalqueno de partida sin reaccionar.

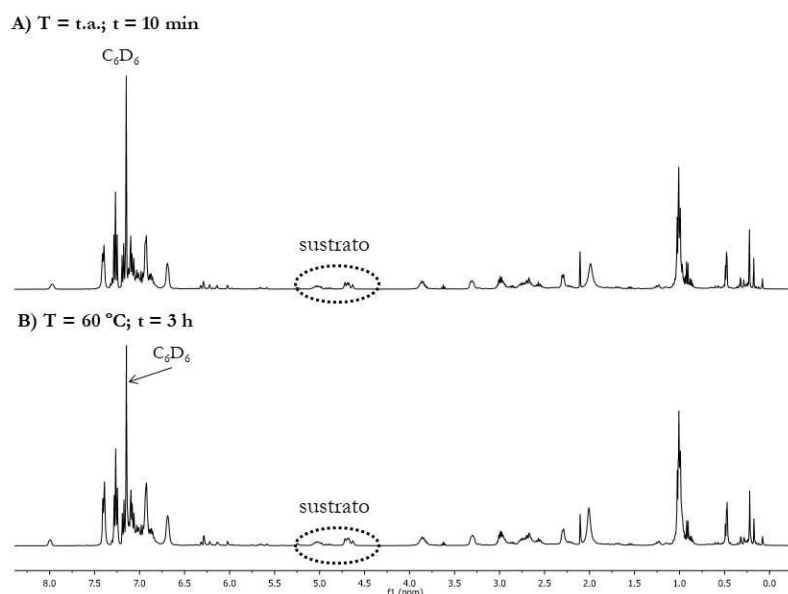


Figura 44: Registro de la reacción entre **49** y el sustrato en proporción molar 1:1 por RMN- ^1H (C_6D_6).

Por el contrario, cuando la reacción entre el derivado catiónico **49** y el sustrato se ha realizado en su lugar en proporción molar 1:2 (Figura 45), el espectro de RMN- ^1H correspondiente a la mezcla de reacción resultante tras dejarla a temperatura ambiente durante dos horas (Figura 45B), muestra la desaparición de las señales características correspondientes a los protones de la fracción olefínica del aminoalqueno de partida. Por tanto, en este caso y a diferencia de lo que ocurre con los derivados bencilo **47** y amido **48**,^[111, 112] el complejo catiónico **49** requiere dos o más equivalentes de sustrato aminoalqueno para inducir la reacción.

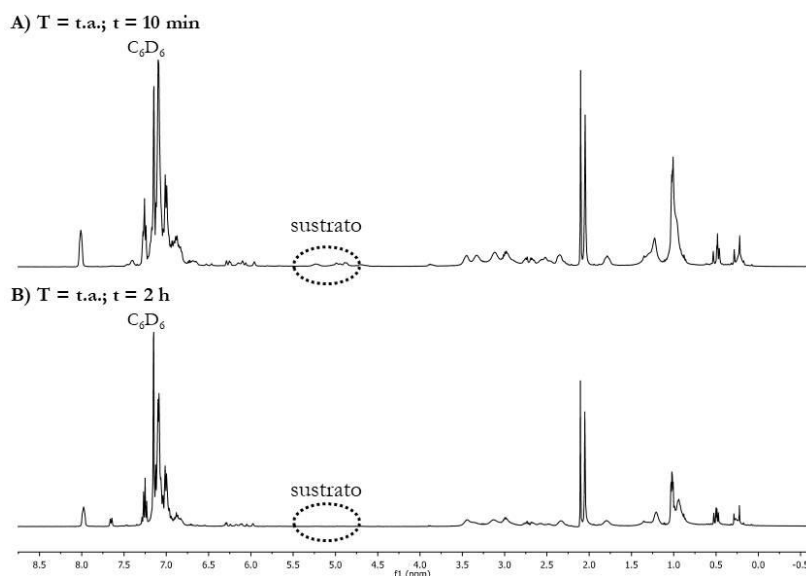


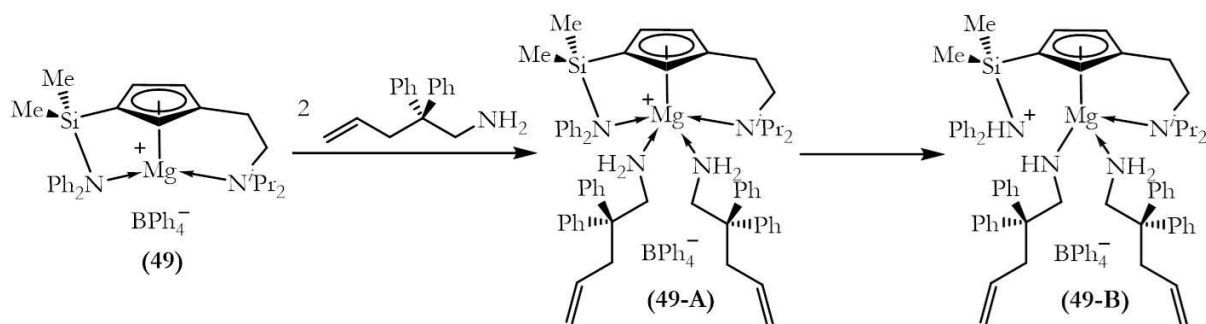
Figura 45: Registro de la reacción entre **49** y el sustrato en proporción molar 1:2 por RMN- ^1H (C_6D_6).

6) *Mecanismo propuesto para la ciclación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por el complejo 49:*

Teniendo en cuenta el conjunto de observaciones experimentales discutidas, se propone una serie de pasos claves que componen el ciclo catalítico a través del cual el complejo **49** actúa como catalizador en estas reacciones de hidroaminación intramolecular:

Etapas de iniciación: generación de la especie activa:

Atendiendo a los resultados experimentales así como también los antecedentes bibliográficos,^[59, 126, 195] se propone que la especie catalíticamente activa es el complejo amidoalqueno **49-B** reflejado en el esquema 32. De manera análoga a lo que ocurre en la etapa de iniciación del complejo catiónico **22**, este complejo **49-B** se genera mediante la coordinación de dos moléculas de aminoalqueno al centro metálico para la estabilización del complejo precursor catiónico **49** dando lugar al compuesto **49-A**, y posterior migración del protón al grupo sililamina (Esquema 32).



Esquema 32: Generación de los complejos catiónicos **49-A** y **49-B**.

El siguiente conjunto de hechos experimentales nos ha permitido establecer esa hipótesis:

1. A diferencia de los derivados neutros **3** y **47**,^[111, 112] los complejos de zirconio catiónicos descritos por Scott,^[126] los derivados de escandio catiónicos descritos por Piers y Schafer^[59] y el compuesto de zirconio catiónico descrito por Yuan y Yao,^[195] el complejo precursor catiónico **49** no presenta un grupo alquilo/amido adicional en la esfera de coordinación del metal. Esta disposición permite la reacción de protonación del complejo metal alquilo o metal amido catiónico con el sustrato aminoalqueno, dando lugar a la especie activa en la reacción de hidroaminación, un complejo que contiene un enlace metal-amidoalqueno.
2. Según los estudios mecanísticos (apartado III.II.2.2.B.a.), el derivado catiónico **49** requiere dos o más equivalentes de sustrato aminoalqueno para inducir la reacción, al tener lugar sólo la reacción entre el complejo **49** y el sustrato en proporción molar 1:2.

Etapas de inserción/protonólisis:

Como se ha comentado en el apartado de antecedentes bibliográficos (apartado III.II.1.2.) así como también en el apartado III.II.2.1.A.c. (Figura 32), una vez generado el complejo catalíticamente activo en el mecanismo de inserción, se han descrito diversas variaciones mecanísticas en base a los resultados experimentales y teóricos.

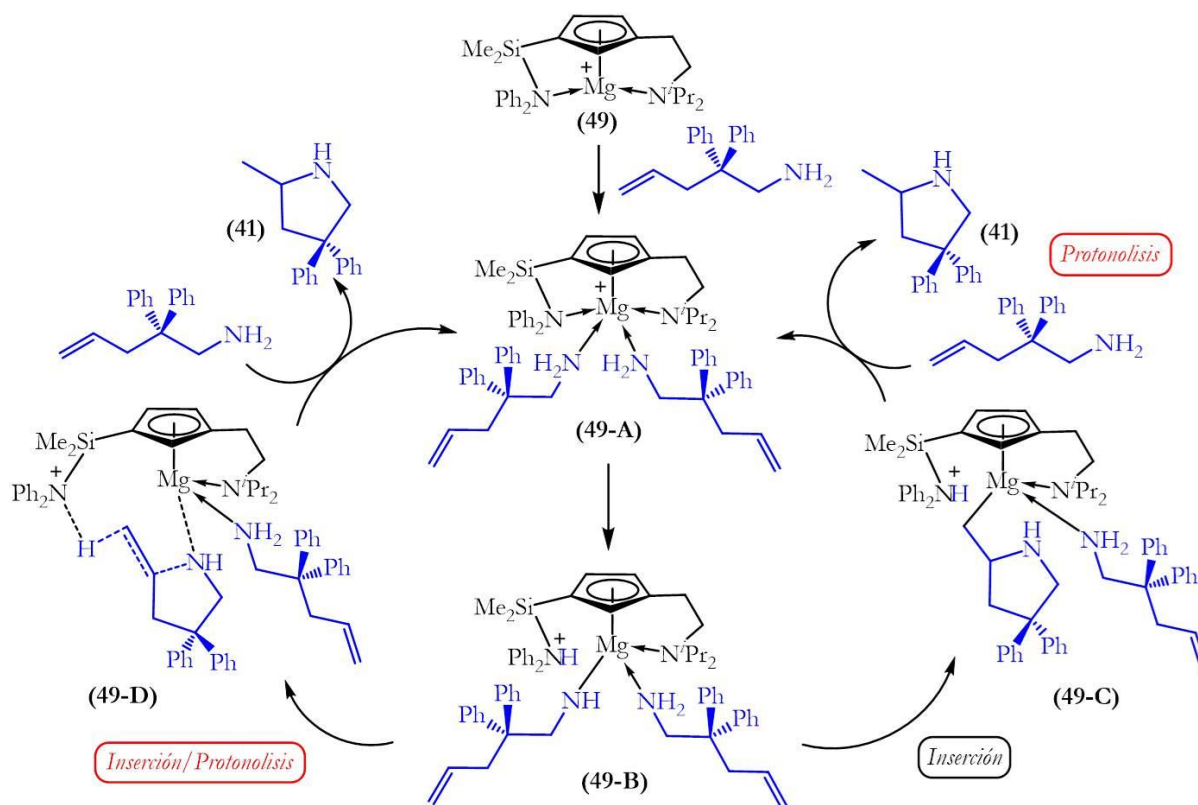
De acuerdo con los resultados cinéticos obtenidos para el complejo **49** (Figura 41, apartado III.II.2.2.B.a.), la velocidad de reacción de hidroaminación tiene una dependencia de primer orden respecto de la concentración del sustrato, y dicha dependencia ya ha sido observada para otros sistemas catalíticos descritos en la bibliografía.^[32, 109, 132, 187, 189-191, 193, 195, 198, 201, 202] Este dato experimental nos permite descartar el mecanismo similar al propuesto para los derivados neutros **47** y **48**,^[111, 112] el cual implica que el paso determinante de la velocidad es la inserción intramolecular de la olefina en el enlace M-N a través de un estado de transición de cuatro centros, y por tanto, tiene una cinética de orden cero respecto de la concentración del sustrato.^[24, 41, 196, 197] Además, los estudios mecanísticos muestran que el complejo **49** requiere dos o más equivalentes de sustrato aminoalqueno para inducir la reacción, y este hecho difiere de lo observado en los derivados bencilo **47** y amido **48**,^[111, 112] los cuales requieren únicamente un equivalente de aminoalqueno.

El análisis de Eyring del proceso de hidroaminación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizado por **49** (Figura 42, apartado III.II.2.2.B.a.) proporciona los parámetros $\Delta H^\ddagger = 26 \text{ Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ y $\Delta S^\ddagger = 13 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$. El valor de la entropía de activación ΔS^\ddagger ligeramente positivo parece estar en desacuerdo con el mecanismo de inserción asistido por protón, propuesto por el grupo de Marks para catalizadores de metales de tierras raras,^[24, 44, 94] y con el mecanismo de estado de transición de seis centros, propuesto por el grupo de Sadow para un catalizador de magnesio,^[109] puesto que en ambos mecanismos se espera obtener un valor de ΔS^\ddagger alto y negativo, que sugiere un estado de transición altamente ordenado. Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, este valor de ΔS^\ddagger ligeramente positivo compensa el elevado valor de ΔH^\ddagger , obteniendo así un bajo valor de la energía libre de Gibbs a temperatura ambiente ($\Delta G^\ddagger(\text{49}, 298 \text{ K}) = 22,1 \text{ Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). Este valor experimental de $\Delta G^\ddagger(298 \text{ K})$ es similar al obtenido para los complejos de zirconio **3** y **22**, así como también para otros sistemas catalíticos descritos en la bibliografía.^[24, 44, 94, 103, 189, 193] Por tanto, no se pueden descartar los mecanismos anteriormente citados partiendo del dato experimental de ΔS^\ddagger .

El estudio del efecto isotópico cinético (KIE) de la sustitución del enlace $\alpha\text{-N-H}$ *vs.* N-D en la velocidad de ciclación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por **49** (Figura 43, apartado III.II.2.2.B.a.) indica un valor de KIE($k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$) de 7,4. Por tanto, este resultado experimental confirma que el enlace N-H está implicado en la etapa limitante de la velocidad de reacción,^[24, 109, 132, 189-191, 193, 198, 201, 206] y este hecho implica que el paso de la protonólisis es el determinante de la velocidad, bien en un mecanismo de dos etapas

inserción/protonólisis propuesto por Tobisch a partir de cálculos teóricos DFT (Figura 32A, apartado III.II.2.1.A.c.),^[198, 201] o bien como parte de un proceso concertado de formación de los enlaces C-N/C-H y ruptura del enlace N-H (Esquemas 19 y 20, apartado III.II.1.2.; Figuras 32B^[24, 44, 94] y 32C,^[109] apartado III.II.2.1.A.c.).

En base al conjunto de resultados experimentales comentados, se propone un ciclo catalítico con dos vías alternativas reflejado en el esquema 33. Una vez generado el complejo **49-B** (etapa de iniciación), se pueden producir dos vías alternativas. Por un lado, la inserción intramolecular reversible de la olefina en el enlace Mg-N a través de un estado de transición de cuatro centros da lugar al complejo **49-C**. Finalmente, la protonólisis determinante de la velocidad, por la incorporación de una molécula de sustrato adicional, da lugar al producto pirrolidina **41** y regenera la especie **49-A**. Esta vía es similar a la variación mecanística propuesta por Tobisch.^[198, 201] Por otro lado, se ha propuesto un mecanismo asistido por protón a través de un estado de transición multicéntrico **49-D**, en el cual se produce la formación de los enlaces C-N/C-H y ruptura del enlace N-H procedente del grupo sililamina. Finalmente, la pirrolidina **41** se genera mediante la incorporación de una molécula de aminoalqueno adicional, regenerando la especie **49-A**. Esta vía es similar al mecanismo de inserción asistido por protón propuesto por Marks (Esquema 19, apartado III.II.1.2.; Figura 32B, apartado III.II.2.1.A.c.)^[24, 44, 94] y al mecanismo de estado de transición de seis centros propuesto por el grupo de Sadow (Esquema 20, apartado III.II.1.2.; Figura 32C, apartado III.II.2.1.A.c.).^[109]



Esquema 33: Ciclo catalítico propuesto para la reacción de hidroaminación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por **49**.

III.III. *Bibliografía*

1. Müller, T. E.; Beller, M., *Chem. Rev.* **1998**, 98, 675.
2. Brunet, J. J.; Neibecker, D., en: *Catalytic Heterofunctionalization: From Hydroamination to Hydrozirconization* (Eds.: Togni, A.; Grützmacher, H.), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, 91.
3. Pohlki, F.; Doye, S., *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 104.
4. Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M., *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3079.
5. Hultsch, K. C., *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 367.
6. Hultsch, K. C., *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1819.
7. Severin, R.; Doye, S., *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1407.
8. Müller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M., *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3795.
9. Dzhemilev, U. M.; Tolstikov, G. A.; Khusnutdinov, R. I., *Russ. J. Organ. Chem.* **2009**, 45, 957.
10. Hartwig, J. F.; Collman, J. P., *Organotransition metal chemistry: from bonding to catalysis*, University Science Books Sausalito, CA, California, **2010**.
11. Reznichenko, A. L.; Hultsch, K. C., en: *Hydrofunctionalization* (Eds.: Ananikov, V. P.; Tanaka, M.), Springer, Heidelberg, **2013**, Vol. 43, 51.
12. Nishina, N.; Yamamoto, Y., en: *Hydrofunctionalization* (Eds.: Ananikov, V. P.; Tanaka, M.), Springer, Heidelberg, **2013**, Vol. 43, 115.
13. Hannedouche, J.; Schulz, E., *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 4972.
14. Reznichenko, A. L.; Nawara-Hultsch, A. J.; Hultsch, K. C., en: *Stereoselective Formation of Amines* (Eds.: Li, W.; Zhang, X.), Springer, Heidelberg, **2014**, Vol. 343, 191.
15. Benson, S. W., *Thermochemical kinetics. Methods for the estimation of thermochemical data and rate parameters*, Wiley, New York, **1976**.
16. Steinborn, D.; Taube, R., *Z. Chem.* **1986**, 26, 349.
17. Roundhill, D. M., *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1.
18. Pedley, J. B., *Thermochemical data and structures of organic compounds*, TRC Data series, Thermodynamics Research Center, CRC Press, Texas, **1994**, Vol. 1.
19. Koch, H. F.; Girard, L. A.; Roundhill, D. M., *Polyhedron* **1999**, 18, 2275.
20. Taube, R., en: *Applied homogeneous catalysis with organometallic compounds* (Eds.: Cornils, B.; Herrmann, W. A.), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, 513.
21. Johns, A. M.; Sakai, N.; Ridder, A.; Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9306.
22. Bexrud, J. A.; Beard, J. D.; Leitch, D. C.; Schafer, L. L., *Org. Lett.* **2005**, 7, 1959.
23. Majumder, S.; Odom, A. L., *Organometallics* **2008**, 27, 1174.
24. Gagné, M. R.; Stern, C. L.; Marks, T. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 275.

25. Stanlake, L. J. E.; Schafer, L. L., *Organometallics* **2009**, 28, 3990.
26. Crimmin, M. R.; Arrowsmith, M.; Barrett, A. G. M.; Casely, I. J.; Hill, M. S.; Procopiou, P. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9670.
27. Leitch, D. C.; Payne, P. R.; Dunbar, C. R.; Schafer, L. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 18246.
28. Reznichenko, A. L.; Hultsch, K. C., *Organometallics* **2010**, 29, 24.
29. Lühning, L. H.; Brahms, C.; Nimoth, J. P.; Schmidtman, M.; Doye, S., *ZAAC* **2015**, 641, 2071.
30. Jung, M. E.; Piizzi, G., *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1735.
31. Kim, H.; Lee, P. H.; Livinghouse, T., *Chem. Commun.* **2005**, 5205.
32. Thomson, R. K.; Bexrud, J. A.; Schafer, L. L., *Organometallics* **2006**, 25, 4069.
33. Molander, G. A.; Dowdy, E. D., *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8983.
34. Molander, G. A.; Dowdy, E. D., *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6515.
35. Ryu, J. S.; Marks, T. J.; McDonald, F. E., *Org. Lett.* **2001**, 3, 3091.
36. Kim, Y. K.; Livinghouse, T.; Bercaw, J. E., *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2933.
37. Kim, Y. K.; Livinghouse, T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3645.
38. Kim, Y. K.; Livinghouse, T.; Horino, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9560.
39. Ryu, J. S.; Marks, T. J.; McDonald, F. E., *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1038.
40. Reznichenko, A. L.; Hultsch, K. C., *Struct. bond* **2010**, 137, 1.
41. Hong, S.; Marks, T. J., *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 673.
42. Li, Y.; Marks, T. J., *Organometallics* **1996**, 15, 3770.
43. Ryu, J. S.; Li, G. Y.; Marks, T. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12584.
44. Gribkov, D. V.; Hultsch, K. C.; Hampel, F., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3748.
45. Yuen, H. F.; Marks, T. J., *Organometallics* **2009**, 28, 2423.
46. Reznichenko, A. L.; Nguyen, H. N.; Hultsch, K. C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8984.
47. Tian, S.; Arredondo, V. M.; Stern, C. L.; Marks, T. J., *Organometallics* **1999**, 18, 2568.
48. Gagné, M. R.; Brard, L.; Conticello, V. P.; Giardello, M. A.; Stern, C. L.; Marks, T. J., *Organometallics* **1992**, 11, 2003.
49. Giardello, M. A.; Conticello, V. P.; Brard, L.; Gagné, M. R.; Marks, T. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10241.
50. Giardello, M. A.; Conticello, V. P.; Brard, L.; Sabat, M.; Rheingold, A. L.; Stern, C. L.; Marks, T. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10212.
51. Panda, T. K.; Hrib, C. G.; Jones, P. G.; Jenter, J.; Roesky, P. W.; Tamm, M., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 4270.

52. Yuen, H. F.; Marks, T. J., *Organometallics* **2008**, 27, 155.
53. Xu, X.; Chen, Y.; Feng, J.; Zou, G.; Sun, J., *Organometallics* **2010**, 29, 549.
54. Bürgstein, M. R.; Berberich, H.; Roesky, P. W., *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3078.
55. Hultzs, K. C.; Hampel, F.; Wagner, T., *Organometallics* **2004**, 23, 2601.
56. Quinet, C.; Ates, A.; Markó, I. E., *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5032.
57. Bürgstein, M. R.; Berberich, H.; Roesky, P. W., *Organometallics* **1998**, 17, 1452.
58. Zulys, A.; Panda, T. K.; Gamer, M. T.; Roesky, P. W., *Chem. Commun.* **2004**, 2584.
59. Lauterwasser, F.; Hayes, P. G.; Bräse, S.; Piers, W. E.; Schafer, L. L., *Organometallics* **2004**, 23, 2234.
60. Kim, J. Y.; Livinghouse, T., *Org. Lett.* **2005**, 7, 1737.
61. Panda, T. K.; Zulys, A.; Gamer, M. T.; Roesky, P. W., *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5078.
62. Panda, T. K.; Zulys, A.; Gainer, M. T.; Roesky, P. W., *Organometallics* **2005**, 24, 2197.
63. Rastätter, M.; Zulys, A.; Roesky, P. W., *Chem. Commun.* **2006**, 874.
64. Bambirra, S.; Tsurugi, H.; van Leusen, D.; Hessen, B., *Dalton Trans.* **2006**, 1157.
65. Rastätter, M.; Zulys, A.; Roesky, P. W., *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 3606.
66. Ge, S.; Meetsma, A.; Hessen, B., *Organometallics* **2008**, 27, 5339.
67. Lu, E.; Gan, W.; Chen, Y., *Organometallics* **2009**, 28, 2318.
68. Pawlikowski, A. V.; Ellern, A.; Sadow, A. D., *Inorg. Chem.* **2009**, 48, 8020.
69. Lauterwasser, F.; Hayes, P. G.; Piers, W. E.; Schafer, L. L.; Braese, S., *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1384.
70. Gribkov, D. V.; Hultzs, K. C.; Hampell, F., *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4796.
71. O'Shaughnessy, P. N.; Scott, P., *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1979.
72. O'Shaughnessy, P. N.; Knight, P. D.; Morton, C.; Gillespie, K. M.; Scott, P., *Chem. Commun.* **2003**, 1770.
73. Hong, S.; Tian, S.; Metz, M. V.; Marks, T. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14768.
74. Gribkov, D. V.; Hultzs, K. C., *Chem. Commun.* **2004**, 730.
75. Gribkov, D. V.; Hampel, F.; Hultzs, K. C., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 4091.
76. Collin, J.; Daran, J. C.; Jacquet, O.; Schulz, E.; Trifonov, A., *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 3455.
77. Kim, H.; Kim, Y. K.; Shim, J. H.; Kim, M.; Han, M.; Livinghouse, T.; Lee, P. H., *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2609.
78. Meyer, N.; Zulys, A.; Roesky, P. W., *Organometallics* **2006**, 25, 4179.
79. Riegert, D.; Collin, J.; Meddour, A.; Schulz, E.; Trifonov, A., *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2514.

80. Heck, R.; Schulz, E.; Collin, J.; Carpentier, J. F., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 268, 163.
81. Riegert, D.; Collin, J.; Daran, J. C.; Fillebeen, T.; Schulz, E.; Lyubov, D.; Fukin, G.; Trifonov, A., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 1159.
82. Xiang, L.; Wang, Q.; Song, H.; Zi, G., *Organometallics* **2007**, 26, 5323.
83. Yu, X.; Marks, T. J., *Organometallics* **2007**, 26, 365.
84. Aillaud, I.; Collin, J.; Duhayon, C.; Guillot, R.; Lyubov, D.; Schulz, E.; Trifonov, A., *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 2189.
85. Aillaud, I.; Lyubov, D.; Collin, J.; Guillot, R.; Hannedouche, J.; Schulz, E.; Trifonov, A., *Organometallics* **2008**, 27, 5929.
86. Aillaud, I.; Wright, K.; Collin, J.; Schulz, E.; Mazaleyrat, J. P., *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 82.
87. Hannedouche, J.; Aillaud, I.; Collin, J.; Schulz, E.; Trifonov, A., *Chem. Commun.* **2008**, 3552.
88. Wang, Q.; Xiang, L.; Song, H.; Zi, G., *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 4319.
89. Aillaud, I.; Collin, J.; Hannedouche, J.; Schulz, E.; Trifonov, A., *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4742.
90. Chapurina, Y.; Hannedouche, J.; Collin, J.; Guillot, R.; Schulz, E.; Trifonov, A., *Chem. Commun.* **2010**, 6918.
91. Douglass, M. R.; Ogasawara, M.; Hong, S.; Metz, M. V.; Marks, T. J., *Organometallics* **2002**, 21, 283.
92. Vitanova, D. V.; Hampel, F.; Hultzs, K. C., *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 4690.
93. Stubbert, B. D.; Stern, C. L.; Marks, T. J., *Organometallics* **2003**, 22, 4836.
94. Stubbert, B. D.; Marks, T. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6149.
95. Stubbert, B. D.; Marks, T. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4253.
96. Broderick, E. M.; Gutzwiller, N. P.; Diaconescu, P. L., *Organometallics* **2010**, 29, 3242.
97. Ates, A.; Quinet, C., *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1623.
98. Quinet, C.; Jourdain, P.; Hermans, C.; Ates, A.; Lucas, I.; Markó, I. E., *Tetrahedron* **2008**, 64, 1077.
99. Horrillo-Martínez, P.; Hultzs, K. C., *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2054.
100. Ogata, T.; Ujihara, A.; Tsuchida, S.; Shimizu, T.; Kaneshige, A.; Tomioka, K., *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6648.
101. Deschamp, J.; Collin, J.; Hannedouche, J.; Schulz, E., *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3329.
102. Datta, S.; Gamer, M. T.; Roesky, P. W., *Organometallics* **2008**, 27, 1207.
103. Arrowsmith, M.; Crimmin, M. R.; Barrett, A. G. M.; Hill, M. S.; Kociok-Köhn, G.; Procopiou, P. A., *Organometallics* **2011**, 30, 1493.
104. Jenter, J.; Koeppe, R.; Roesky, P. W., *Organometallics* **2011**, 30, 1404.

105. Arrowsmith, M.; Hill, M. S.; Kociok-Köhn, G., *Organometallics* **2009**, 28, 1730.
106. Crimmin, M. R.; Casely, I. J.; Hill, M. S., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2042.
107. Datta, S.; Roesky, P. W.; Blechert, S., *Organometallics* **2007**, 26, 4392.
108. Zhang, X.; Emge, T. J.; Hultzs, K. C., *Organometallics* **2010**, 29, 5871.
109. Dunne, J. F.; Fulton, D. B.; Ellern, A.; Sadow, A. D., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 17680.
110. Arrowsmith, M.; Hill, M. S.; Kociok-Köhn, G., *Organometallics* **2011**, 30, 1291.
111. Gallegos, C., *Tesis doctoral* **2015**, Universidad de Alcalá.
112. Gallegos, C.; Camacho, R.; Valiente, M.; Cuenca, T.; Cano, J., *Catal. Sci. Technol.* **2016**, 6, 5134.
113. Buch, F.; Harder, S., *Z. Naturforsch. (B)* **2008**, 63, 169.
114. Wixey, J. S.; Ward, B. D., *Chem. Commun.* **2011**, 5449.
115. Wixey, J. S.; Ward, B. D., *Dalton Trans.* **2011**, 7693.
116. Neal, S. R.; Ellern, A.; Sadow, A. D., *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 228.
117. Zhang, X.; Emge, T. J.; Hultzs, K. C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 394.
118. Roesky, P. W., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4892.
119. He, T. Q.; Zheng, X. J.; Cai, H.; Xue, Z. L., *Chin. J. Inorg. Chem.* **2014**, 30, 53.
120. Chong, E.; Garcia, P.; Schafer, L. L., *Synthesis* **2014**, 46, 2884.
121. Gribkov, D. V.; Hultzs, K. C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5542.
122. Müller, C.; Loos, C.; Schulenberg, N.; Doye, S., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2499.
123. Marcseková, K.; Loos, C.; Rominger, F.; Doye, S., *Synlett* **2007**, 2007, 2564.
124. Cho, J.; Hollis, T. K.; Helgert, T. R.; Valente, E. J., *Chem. Commun.* **2008**, 5001.
125. Manna, K.; Ellern, A.; Sadow, A. D., *Chem. Commun.* **2010**, 339.
126. Knight, P. D.; Munslow, I.; O'Shaughnessy, P. N.; Scott, P., *Chem. Commun.* **2004**, 894.
127. Watson, D. A.; Chiu, M.; Bergman, R. G., *Organometallics* **2006**, 25, 4731.
128. Wood, M. C.; Leitch, D. C.; Yeung, C. S.; Kozak, J. A.; Schafer, L. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 354.
129. Gott, A. L.; Clarke, A. J.; Clarkson, G. J.; Scott, P., *Organometallics* **2007**, 26, 1729.
130. Wood, M. C.; Leitch, D. C.; Yeung, C. S.; Kozak, J. A.; Schafer, L. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6937.
131. Wood, M. C.; Leitch, D. C.; Yeung, C. S.; Kozak, J. A.; Schafer, L. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6475.
132. Manna, K.; Xu, S.; Sadow, A. D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1865.

133. Kissounko, D. A.; Epshteyn, A.; Fettingner, J. C.; Sita, L. R., *Organometallics* **2006**, 25, 1076.
134. Ayinla, R. O.; Gibson, T.; Schafer, L. L., *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 50.
135. Zi, G.; Zhang, F.; Xiang, L.; Chen, Y.; Fang, W.; Song, H., *Dalton Trans.* **2010**, 4048.
136. Clerici, M. G.; Maspero, F., *Synthesis* **1980**, 305.
137. Nugent, W. A.; Ovenall, D. W.; Holmes, S. J., *Organometallics* **1983**, 2, 161.
138. Herzon, S. B.; Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129.
139. Jun, C. H., *Chem. Commun.* **1998**, 1405.
140. Chatani, N.; Asaumi, T.; Yorimitsu, S.; Ikeda, T.; Kakiuchi, F.; Murai, S., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10935.
141. Pan, S.; Endo, K.; Shibata, T., *Org. Lett.* **2011**, 13, 4692.
142. Herzon, S. B.; Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14940.
143. Eisenberger, P.; Ayinla, R. O.; Lauzon, J. M. P.; Schafer, L. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8361.
144. Eisenberger, P.; Schafer, L. L., *Pure Appl. Chem.* **2010**, 82, 1503.
145. Zi, G.; Zhang, F.; Song, H., *Chem. Commun.* **2010**, 6296.
146. Reznichenko, A. L.; Emge, T. J.; Audoersch, S.; Klauber, E. G.; Hultsch, K. C.; Schmidt, B., *Organometallics* **2011**, 30, 921.
147. Reznichenko, A. L.; Hultsch, K. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 3300.
148. Garcia, P.; Payne, P. R.; Chong, E.; Webster, R. L.; Barron, B. J.; Behrle, A. C.; Schmidt, J. A. R.; Schafer, L. L., *Tetrahedron* **2013**, 69, 5737.
149. Zhang, Z.; Hamel, J. D.; Schafer, L. L., *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 8751.
150. Garcia, P.; Lau, Y. Y.; Perry, M. R.; Schafer, L. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9144.
151. Dörfler, J.; Doye, S., *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2790.
152. Chong, E.; Brandt, J. W.; Schafer, L. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 10898.
153. Bexrud, J. A.; Eisenberger, P.; Leitch, D. C.; Payne, P. R.; Schafer, L. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 2116.
154. Bexrud, J. A.; Schafer, L. L., *Dalton Trans.* **2010**, 361.
155. Müller, C.; Saak, W.; Doye, S., *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2731.
156. Kubiak, R.; Prochnow, I.; Doye, S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1153.
157. Prochnow, I.; Kubiak, R.; Frey, O. N.; Beckhaus, R.; Doye, S., *ChemCatChem* **2009**, 1, 162.
158. Kubiak, R.; Prochnow, I.; Doye, S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2626.
159. Prochnow, I.; Zark, P.; Müller, T.; Doye, S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6401.

160. Jaspers, D.; Saak, W.; Doye, S., *Synlett* **2012**, 2012, 2098.
161. Dörfler, J.; Doye, S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1806.
162. Preuß, T.; Saak, W.; Doye, S., *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 3833.
163. Chong, E.; Schafer, L. L., *Org. Lett.* **2013**, 15, 6002.
164. Dörfler, J.; Preuß, T.; Schischko, A.; Schmidtmann, M.; Doye, S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 7918.
165. Manßen, M.; Lauterbach, N.; Dörfler, J.; Schmidtmann, M.; Saak, W.; Doye, S.; Beckhaus, R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 4383.
166. Dörfler, J.; Preuß, T.; Brahms, C.; Scheuer, D.; Doye, S., *Dalton Trans.* **2015**, 12149.
167. Dörfler, J.; Bytyqi, B.; Hüller, S.; Mann, N. M.; Brahms, C.; Schmidtmann, M.; Doye, S., *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 2265.
168. Weers, M.; Lühning, L. H.; Lühns, V.; Brahms, C.; Doye, S., *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 1237.
169. Lühning, L. H.; Strehl, J.; Schmidtmann, M.; Doye, S., *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 4197.
170. Ryken, S. A.; Schafer, L. L., *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 2576.
171. Sudupe, M.; Cano, J.; Royo, P.; Mosquera, M. E. G.; Frutos, L. M.; Castaño, O., *Organometallics* **2010**, 29, 263.
172. Cano, J.; Sudupe, M.; Royo, P., *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 4448.
173. Janssen, T.; Severin, R.; Diekmann, M.; Friedemann, M.; Haase, D.; Saak, W.; Doye, S.; Beckhaus, R., *Organometallics* **2010**, 29, 1806.
174. Chong, E.; Qayyum, S.; Schafer, L. L.; Kempe, R., *Organometallics* **2013**, 32, 1858.
175. Walsh, P. J.; Baranger, A. M.; Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1708.
176. Baranger, A. M.; Walsh, P. J.; Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2753.
177. Walsh, P. J.; Hollander, F. J.; Bergman, R. G., *Organometallics* **1993**, 12, 3705.
178. Lee, S. Y.; Bergman, R. G., *Tetrahedron* **1995**, 51, 4255.
179. Polse, J. L.; Andersen, R. A.; Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13405.
180. Pohlki, F.; Doye, S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2305.
181. Straub, B. F.; Bergman, R. G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4632.
182. Tobisch, S., *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 4884.
183. Müller, C.; Koch, R.; Doye, S., *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 10430.
184. Gott, A. L.; Clarke, A. J.; Clarkson, G. J.; Scott, P., *Chem. Commun.* **2008**, 1422.
185. Allan, L. E. N.; Clarkson, G. J.; Fox, D. J.; Gott, A. L.; Scott, P., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15308.
186. Payne, P. R.; Thomson, R. K.; Medeiros, D. M.; Wan, G.; Schafer, L. L., *Dalton Trans.* **2013**, 15670.

187. Luconi, L.; Rossin, A.; Tuci, G.; Germain, S.; Schulz, E.; Hannedouche, J.; Giambastiani, G., *ChemCatChem* **2013**, 5, 1142.
188. Hu, Y. C.; Liang, C. F.; Tsai, J. H.; Yap, G. P. A.; Chang, Y. T.; Ong, T. G., *Organometallics* **2010**, 29, 3357.
189. Manna, K.; Kruse, M. L.; Sadow, A. D., *ACS Catal.* **2011**, 1, 1637.
190. Mukherjee, A.; Nembenna, S.; Sen, T. K.; Sarish, S. P.; Ghorai, P. K.; Ott, H.; Stalke, D.; Mandal, S. K.; Roesky, H. W., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3968.
191. Leitch, D. C.; Platel, R. H.; Schafer, L. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 15453.
192. Mukherjee, A.; Sen, T. K.; Mandal, S. K.; Maity, B.; Koley, D., *RSC Adv.* **2013**, 3, 1255.
193. Manna, K.; Everett, W. C.; Schoendorff, G.; Ellern, A.; Windus, T. L.; Sadow, A. D., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 7235.
194. Wang, X.; Chen, Z.; Sun, X. L.; Tang, Y.; Xie, Z., *Org. Lett.* **2011**, 13, 4758.
195. Zhang, Y.; Sun, Q.; Wang, Y.; Yuan, D.; Yao, Y.; Shen, Q., *RSC Adv.* **2016**, 6, 10541.
196. Gagné, M. R.; Marks, T. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4108.
197. Motta, A.; Lanza, G.; Fragalà, I. L.; Marks, T. J., *Organometallics* **2004**, 23, 4097.
198. Tobisch, S., *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14974.
199. Liu, B.; Roisnel, T.; Carpentier, J. F.; Sarazin, Y., *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 2784.
200. Koller, J.; Bergman, R. G., *Chem. Commun.* **2010**, 4577.
201. Tobisch, S., *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 6765.
202. Hangaly, N. K.; Petrov, A. R.; Rufanov, K. A.; Harms, K.; Elffferding, M.; Sundermeyer, J., *Organometallics* **2011**, 30, 4544.
203. Bajgur, C. S.; Tikkanen, W. R.; Petersen, J. L., *Inorg. Chem.* **1985**, 24, 2539.
204. Okuda, J., *Chem. Ber.* **1990**, 123, 1649.
205. Carpenetti, D. W.; Kloppenburg, L.; Kupec, J. T.; Petersen, J. L., *Organometallics* **1996**, 15, 1572.
206. Zhou, X.; Wei, B.; Sun, X. L.; Tang, Y.; Xie, Z., *Chem. Commun.* **2015**, 5751.

Capítulo 4. Parte experimental

IV.1. Condiciones generales de trabajo

Todas las preparaciones y experiencias descritas en esta Memoria, así como la manipulación de la mayoría de los reactivos y productos han sido realizadas bajo atmósfera inerte (argón tipo U-N45, suministrado por la empresa Air-Liquide, con un contenido de O₂ y H₂O inferior a 3 ppm), empleando técnicas de Schlenk y línea de vacío-argón. La manipulación y conservación de los compuestos preparados, la síntesis de algunos complejos de titanio y zirconio y de los complejos catiónicos (extremadamente sensibles al oxígeno y al agua), los estudios de la reactividad, las reacciones de hidroaminación inter- e intramolecular y los estudios cinéticos se realizaron en una caja seca MBraun rellena de argón (en la Universidad de Alcalá) o de nitrógeno (en la Universidad de Oldenburgo) con un contenido en O₂ y H₂O inferior a 1 ppm.

Los disolventes orgánicos utilizados en la síntesis y en los procesos de hidroaminación se purificaron por destilación, sobre agentes desecantes apropiados, o empleando un sistema de purificación de disolventes del tipo MBraun MB-SPS. En el caso de los disolventes deuterados utilizados en la caracterización por espectroscopía de RMN y como disolvente en los estudios de reactividad y en los estudios cinéticos, primero se llevó a cabo la desgasificación mediante ciclos reiterados de congelación-descongelación a vacío y posteriormente fueron almacenados en ampollas con cierre de teflón tipo Young, sobre tamiz molecular de 4 Å previamente activado.

IV.2. Técnicas estructurales y de análisis

IV.2.1. Análisis elemental:

Los análisis elementales de C, H y N fueron realizados usando un microanalizador Perkin-Elmer 240-C en el Centro de Apoyo a la Investigación Química de la Universidad de Alcalá (CAIQ-UAH). Las muestras se prepararon pesando el producto en cápsulas cilíndricas de aluminio bajo atmósfera inerte en el interior de la caja seca. Los datos analíticos de los complejos sintetizados aparecen al final de la descripción preparativa correspondiente.

IV.2.2. Resonancia magnética nuclear:

Los espectros de RMN de ¹H, ¹³C, ¹⁹F, ²⁹Si y ¹⁵N se registraron en un espectrómetro Bruker AV400 (400,13 MHz para ¹H, 100,60 MHz para ¹³C, 376,70 MHz para ¹⁹F, 79,49 MHz para ²⁹Si y 40,50 MHz para ¹⁵N). Los desplazamientos químicos se dan en ppm respecto al TMS, tomando como referencia interna el disolvente deuterado para RMN-¹³C o el resto no deuterado del mismo para RMN-¹H: C₆D₆ > 99,6% D, δ_H = 7,15 ppm, δ_C = 128,0 ppm; CDCl₃ > 99,8% D, δ_H = 7,24 ppm, δ_C = 77,0 ppm; tolueno-d₈ > 99,6%

D, $\delta_H = 2,08, 6,97, 7,01, 7,09$ ppm, $\delta_C = 20,4, 125,1, 128,0, 128,9, 137,5$ ppm. Los espectros de ^{13}C se realizaron desacoplados de protón en la mayoría de los casos, por considerar que ofrecen suficiente información estructural, por lo que las señales aparecen como singletes. En los experimentos de ^{19}F , ^{29}Si y ^{15}N se ha mantenido la referencia interna del equipo. Además de los experimentos de rutina mencionados anteriormente, se han realizado otros cuyas características se comentan a continuación:

- ✓ gHSQC (^1H - ^{13}C): Experimento bidimensional de correlación directa protón-carbono optimizado a un valor de $^1J_{\text{CH}} = 145$ Hz.
- ✓ gHSQC (^1H - ^{13}C)-edited: Experimento bidimensional de correlación directa protón-carbono de fase relativa en función del tipo de carbono CH_3 , CH o CH_2 , optimizado a un valor de $^1J_{\text{CH}} = 145$ Hz.
- ✓ gHSQC (^1H - ^{13}C)-acoplado: Experimento bidimensional de correlación directa protón-carbono optimizado a un valor de $^1J_{\text{CH}} = 145$ Hz, en el que además se observa el acoplamiento entre ambos núcleos.
- ✓ gHSQC (^1H -X): Experimento bidimensional de correlación directa protón-X, optimizado a un valor de $^1J_{\text{XH}} = 8$ Hz.
- ✓ gHMBC (^1H -X): Experimento bidimensional de correlación a larga distancia protón-X, optimizado a un valor de $^1J_{\text{XH}} = 8$ Hz. La intensidad del pico depende del valor de dicha constante de acoplamiento.
- ✓ gCOSY 2D: Experimento bidimensional de correlación protón-protón donde se observan picos diagonales (autocorrelación) frente a picos cruzados (acoplamiento bipolar entre protones contiguos).
- ✓ gNOESY 2D: Experimento bidimensional de correlación protón-protón donde se observan picos diagonales (autocorrelación) frente a picos cruzados (acoplamiento bipolar entre protones próximos). El tiempo de mezcla empleado fue de 0,50-0,35 ms.

Durante la estancia en la Universidad de Oldenburgo (Alemania), los espectros de RMN de ^1H se realizaron primero en espectrómetro Bruker AV300 y posteriormente, para la completa caracterización de los productos de hidroaminación, los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{19}F y ^{15}N se registraron en un espectrómetro Bruker AV500 (500,13 MHz para ^1H , 125,76 MHz para ^{13}C , 470,59 MHz para ^{19}F y 50,70 MHz para ^{15}N).

IV.2.3. Difracción de rayos X:

La resolución de las estructuras cristalinas de los complejos **16**, **18**, **20** y **21** discutidas en el capítulo 1 de esta Memoria ha sido realizada en el CAIQ-UAH por la Dra. Marta. E. González Mosquera utilizando un equipo Enraf-Nonius CAD-4. Una selección de los datos cristalográficos correspondientes a cada una de las estructuras cristalinas resueltas, se recoge en las tablas 1, 2, 3 y 4.

Tabla 1: Datos cristalográficos del complejo de zirconio **16**.

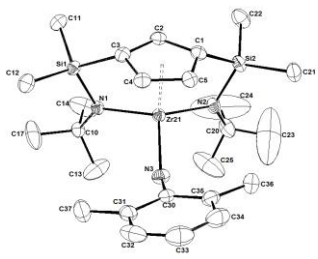
| | | | | |
|--|--|-------------|--------------------|-----------|
| Datos cristalográficos |  | | | |
| Fórmula empírica | $C_{25}H_{43}N_3Si_2Zr$ | | | |
| Peso molecular | 533,02 | | | |
| Color | Incoloro | | | |
| Dimensiones del cristal (mm) | 0,43 x 0,35 x 0,27 | | | |
| Sistema cristalino | Triclínico | | | |
| Grupo espacial | $P-1$ | | | |
| Celdilla unidad | a(Å) | 11,0631(11) | $\alpha(^{\circ})$ | 85,119(4) |
| | b(Å) | 11,1251(7) | $\beta(^{\circ})$ | 86,432(5) |
| | c(Å) | 12,0972(3) | $\gamma(^{\circ})$ | 70,969(6) |
| V(Å ³) | 1401,48(8) | | | |
| Z | 2 | | | |
| T(K) | 200(2) | | | |
| $\rho_{\text{calc}}(\text{mg}\cdot\text{m}^{-3})$ | 1,263 | | | |
| F ₀₀₀ | 564 | | | |
| Radiación: $\lambda(\text{Å})$ | 0,71073 | | | |
| Coeficiente de absorción $\mu(\text{mm}^{-1})$ | 0,494 | | | |
| Rango de $\theta(^{\circ})$ | 3,164-27,498 | | | |
| Rango de h, k, l | $-14 \leq h \leq 14, -14 \leq k \leq 14, -15 \leq l \leq 14$ | | | |
| N° de reflexiones recogidas | 25011 | | | |
| N° de reflexiones independientes/R _{int} | 6422/0,0804 | | | |
| R ₁ /wR ₂ [I > 2 σ (I)] | 0,0532/0,1246 | | | |
| N° de parámetros refinados | 284 | | | |
| R ₁ /wR ₂ (todos los datos) | 0,0849/0,1461 | | | |
| GOF (en F ²) | 1,077 | | | |
| Diferencia entre pico/agujero(e ⁻ Å ⁻³) | 1,113/-0,698 | | | |

Tabla 2: Datos cristalográficos del complejo de titanio **18**.

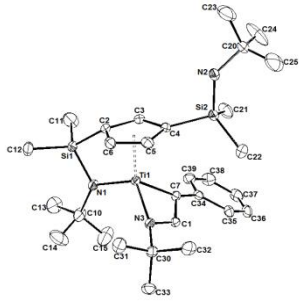
| | | | | |
|--|--|-------------|--------------------|------------|
| Datos cristalográficos |  | | | |
| Fórmula empírica | $C_{29}H_{49}N_3Si_2Ti$ | | | |
| Peso molecular | 543,79 | | | |
| Color | Amarillo | | | |
| Dimensiones del cristal (mm) | 0,48 x 0,44 x 0,33 | | | |
| Sistema cristalino | Monoclínico | | | |
| Grupo espacial | $P 21/n$ | | | |
| Celdilla unidad | a(Å) | 18,616(2) | $\alpha(^{\circ})$ | 90 |
| | b(Å) | 9,6603(7) | $\beta(^{\circ})$ | 113,484(7) |
| | c(Å) | 19,3018(11) | $\gamma(^{\circ})$ | 90 |
| V(Å ³) | 3183,6(5) | | | |
| Z | 4 | | | |
| T(K) | 200(2) | | | |
| $\rho_{\text{calc}}(\text{mg}\cdot\text{m}^{-3})$ | 1,135 | | | |
| F_{000} | 1176 | | | |
| Radiación: $\lambda(\text{Å})$ | 0,71073 | | | |
| Coefficiente de absorción $\mu(\text{mm}^{-1})$ | 0,365 | | | |
| Rango de $\theta(^{\circ})$ | 3,046-27,507 | | | |
| Rango de h, k, l | $-24 \leq h \leq 24, -12 \leq k \leq 12, -25 \leq l \leq 25$ | | | |
| N° de reflexiones recogidas | 58876 | | | |
| N° de reflexiones independientes/ R_{int} | 7297/0,1832 | | | |
| $R_1/wR_2[I > 2\sigma(I)]$ | 0,0611/0,1376 | | | |
| N° de parámetros refinados | 324 | | | |
| R_1/wR_2 (todos los datos) | 0,1004/0,1656 | | | |
| GOF (en F^2) | 1,049 | | | |
| Diferencia entre pico/agujero($e\cdot\text{Å}^{-3}$) | 1,157/-0,546 | | | |

Tabla 3: Datos cristalográficos del complejo de titanio **20**.

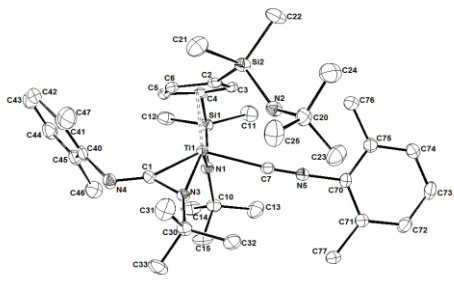
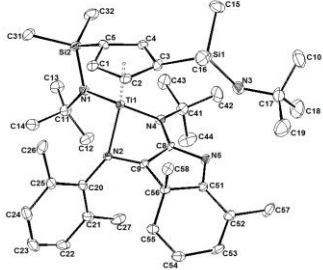
| | | | | |
|---|--|-------------|--------------------|------------|
| Datos cristalográficos |  | | | |
| Fórmula empírica | $C_{39}H_{61}N_5Si_2Ti$ | | | |
| Peso molecular | 704,00 | | | |
| Color | Amarillo | | | |
| Dimensiones del cristal (mm) | 0,190 x 0,120 x 0,423 | | | |
| Sistema cristalino | Triclinico | | | |
| Grupo espacial | $P-1$ | | | |
| Celdilla unidad | a(Å) | 10,9632(12) | $\alpha(^{\circ})$ | 88,416(11) |
| | b(Å) | 11,3572(15) | $\beta(^{\circ})$ | 71,779(7) |
| | c(Å) | 17,384(2) | $\gamma(^{\circ})$ | 85,251(10) |
| V(Å ³) | 2049,0(4) | | | |
| Z | 2 | | | |
| T(K) | 200(2) | | | |
| $\rho_{\text{calc}}(\text{mg} \cdot \text{m}^{-3})$ | 1,141 | | | |
| F_{000} | 760 | | | |
| Radiación: $\lambda(\text{Å})$ | 0,71073 | | | |
| Coeficiente de absorción $\mu(\text{mm}^{-1})$ | 0,299 | | | |
| Rango de $\theta(^{\circ})$ | 3,051-26,699 | | | |
| Rango de h, k, l | $-13 \leq h \leq 13, -14 \leq k \leq 13, -21 \leq l \leq 21$ | | | |
| N° de reflexiones recogidas | 36467 | | | |
| N° de reflexiones independientes/ R_{int} | 8575/0,1791 | | | |
| $R_1/wR_2[I > 2\sigma(I)]$ | 0,0727/0,1517 | | | |
| N° de parámetros refinados | 428 | | | |
| R_1/wR_2 (todos los datos) | 0,1485/0,1889 | | | |
| GOF (en F^2) | 1,042 | | | |
| Diferencia entre pico/agujero ($e \cdot \text{Å}^{-3}$) | 0,489/−0,468 | | | |

Tabla 4: Datos cristalográficos del complejo de titanio **21**.

| | | | | |
|--|--|-------------|--------------------|------------|
| Datos cristalográficos |  | | | |
| Fórmula empírica | $C_{39}H_{61}N_5Si_2Ti$ | | | |
| Peso molecular | 704,00 | | | |
| Color | Naranja | | | |
| Dimensiones del cristal (mm) | 0,47 x 0,45 x 0,21 | | | |
| Sistema cristalino | Triclinico | | | |
| Grupo espacial | $P-1$ | | | |
| Celdilla unidad | a(Å) | 11,4712(13) | $\alpha(^{\circ})$ | 79,705(13) |
| | b(Å) | 12,025(2) | $\beta(^{\circ})$ | 89,652(9) |
| | c(Å) | 15,509(2) | $\gamma(^{\circ})$ | 74,704(12) |
| V(Å ³) | 2028,4(5) | | | |
| Z | 2 | | | |
| T(K) | 200(2) | | | |
| $\rho_{calc}(\text{mg}\cdot\text{m}^{-3})$ | 1,153 | | | |
| F_{000} | 760 | | | |
| Radiación: $\lambda(\text{\AA})$ | 0,71073 | | | |
| Coeficiente de absorción $\mu(\text{mm}^{-1})$ | 0,302 | | | |
| Rango de $\theta(^{\circ})$ | 3,007-27,498 | | | |
| Rango de h, k, l | $-14 \leq h \leq 14, -15 \leq k \leq 15, -20 \leq l \leq 20$ | | | |
| N° de reflexiones recogidas | 37975 | | | |
| N° de reflexiones independientes/ R_{int} | 9179/0,2100 | | | |
| $R_1/wR_2[I > 2\sigma(I)]$ | 0,1545/0,3762 | | | |
| N° de parámetros refinados | 428 | | | |
| R_1/wR_2 (todos los datos) | 0,1941/0,4006 | | | |
| GOF (en F^2) | 1,114 | | | |
| Diferencia entre pico/agujero($e\cdot\text{\AA}^{-3}$) | 1,880/-1,186 | | | |

IV.2.4. Cromatografía de gases (GC):

La proporción de los regioisómeros de los productos de hidroaminación fue determinada mediante GC en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Oldenburgo, Alemania. Los cromatogramas se corresponden a la disolución resultante de añadir al bruto de reacción CH_2Cl_2 para detener el proceso e hidrolizarlo, y fueron tomados en el cromatógrafo de gas Shimadzu GC-2010 plus. La columna capilar empleada fue una FSSE-54 (5% fenil-, 1% vinyl-metilpolisiloxano, 30 m, 0,32 mm) y un detector de ionización de llama. La rampa de calentamiento fue isotérmica a 60 °C (5 min), calentando desde 60 °C hasta los 240 °C en 18 min, y finalmente se calentó a 240 °C durante 15 min. Como gas portador se empleó helio (99,999%).

IV.2.5. Cromatografía en capa fina (TLC):

Para la cromatografía en capa fina, se emplearon placas de aluminio en sílica con indicador fluorescente 254 nm procedente de Fluka. Las sustancias fueron detectadas con luz ultravioleta y/o si es necesario con yodo o ninhidrina (1% en peso en etanol).

IV.2.6. Cromatografía en columna:

La separación y purificación de los productos de hidroaminación fueron realizadas mediante cromatografía en columna en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Oldenburgo, Alemania. Para la columna de cromatografía se empleó gel sílica procedente de Fluka (tamaño de partícula 0,037-0,063 mm).

IV.2.7. Espectroscopía FTIR:

Los análisis IR-FT de algunos productos de hidroaminación se registraron mediante un espectrómetro Perkin-Elmer SPECTRUM 2000 en el CAIQ-UAH. Las muestras se prepararon dispersándolas en pastillas de KBr. La resolución fue 4 cm^{-1} y se realizaron las medidas en métodos de absorbancia entre $400\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$.

IV.3. Productos de partida utilizados

En las siguientes tablas se recogen los reactivos y productos de partida utilizados, señalando la casa comercial suministradora o bien la referencia bibliográfica en la que se describe su preparación.

Tabla 5: Precursor ciclopentadieno **1** y complejos de titanio **2** y **10**, de zirconio **3** y **22** y de magnesio **47** y **49**. Los complejos **2**, **3**, **10**, **22**, **47** y **49** son almacenados en la caja seca.

| Ligando o complejo | Referencia bibliográfica |
|---|--------------------------|
| $C_5H_4[SiMe_2(NH^tBu)]_2$ 1 | [1] |
| $[Ti\{\eta^5-C_5H_3-1,3-[SiMe_2(\eta^1-N^tBu)]_2\}(Me)]$ 2 | [2] |
| $[Zr\{\eta^5-C_5H_3-1,3-[SiMe_2(\eta^1-N^tBu)]_2\}(Me)]$ 3 | [3] |
| $[Ti\{\eta^5-C_5H_3-1,3-(SiMe_2Cl)_2\}Cl_3]$ 10 | [4] |
| $[Zr\{\eta^5-C_5H_3-1,3-[SiMe_2(\eta^1-N^tBu)]_2\}][MeB(C_6F_5)_3]$ 22 | [5] |
| $[Mg\{\eta^5-C_5H_3-1,3-(CH_2CH_2N^tPr_2)(SiMe_2NPh_2)\}(Bz)]$ 47 | [6, 7] |
| $[Mg\{\eta^5-C_5H_3-1,3-(CH_2CH_2N^tPr_2)(SiMe_2NPh_2)\}][BPh_4]$ 49 | [6, 7] |

Tabla 6: Reactivos de partida empleados en la síntesis del precursor ciclopentadieno **1** y de los complejos de titanio **2** y **10**, de zirconio **3** y **22** y de magnesio **47** y **49**. Los reactivos $tBuNH_2$, $TiCl_4$, $C_5H_5(CH_2CH_2N^tPr_2)$ y $NHPh_2$ son destilados, mientras que $ZrCl_4$, $B(C_6F_5)_3$ y $[HNMe_3][BPh_4]$ son sublimados. Los reactivos $LiCl$, $ZrCl_4$, $B(C_6F_5)_3$, $SiMe_2Cl(NPh_2)$, $C_5H_4(CH_2CH_2N^tPr_2)(SiMe_2NPh_2)$, $MgBz_2(thf)_2$ y $[HNMe_3][BPh_4]$ son almacenados en la caja seca.

| Reactivo | Fuente | Reactivo | Fuente |
|--------------|-------------------------|--|---------|
| Na | Panreac | Mg (granalla) | Aldrich |
| $(C_5H_6)_2$ | Aldrich | $Br(C_6F_5)$ | Aldrich |
| $SiClMe_3$ | Aldrich | $BF_3 \cdot Et_2O$ | Aldrich |
| Li^tBu | Aldrich | $B(C_6F_5)_3$ | [8] |
| $LiCl$ | Aldrich | $C_5H_5(CH_2CH_2N^tPr_2)$ | [9] |
| $SiCl_2Me_2$ | Aldrich | $NHPh_2$ | Aldrich |
| $tBuNH_2$ | Aldrich | $SiMe_2Cl(NPh_2)$ | [10] |
| $LiMe$ | Aldrich | $C_5H_4(CH_2CH_2N^tPr_2)(SiMe_2NPh_2)$ | [6, 7] |
| $ZrCl_4$ | Merck | $MgBz_2(thf)_2$ | [11] |
| $TiCl_4$ | Aldrich/ Acros Organics | $[HNMe_3][BPh_4]$ | Aldrich |
| $MgClMe$ | Aldrich | | |

Tabla 7: Reactivos de partida empleados en el estudio de reactividad de los complejos de titanio **2** y **6** y de zirconio **3**. Los reactivos $tBuNH_2$, 2,6-Me₂C₆H₃NH₂ y C₅H₅N son destilados previamente. Todos los reactivos excepto Li^tBu son almacenados en la caja seca una vez purificados (cuando sea necesario).

| Reactivo | Fuente | Reactivo | Fuente |
|---|---------|--|---------|
| $tBuNH_2$ | Aldrich | $LiNH^tBu$ | [12] |
| 2,6-Me ₂ C ₆ H ₃ NH ₂ | Aldrich | Ph-C≡CH | Aldrich |
| C ₅ H ₅ N | Aldrich | Ph-C≡C-Ph | Aldrich |
| Li^tBu | Aldrich | 2,6-Me ₂ C ₆ H ₃ NC | Aldrich |

Tabla 8: Alquinos, aminas y aminoalquenos de partida empleados en las pruebas de hidroaminación. Previo a su uso, todos los alquinos, las aminas y los aminoalquenos son purificados por destilación “Kugelrohr” y desgasificados. Posteriormente, son almacenados en la caja seca.

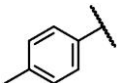
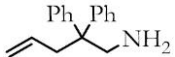
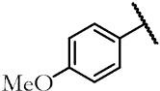
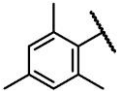


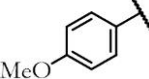
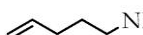

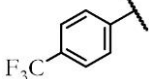



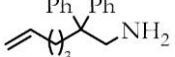
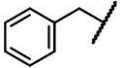
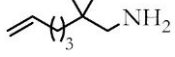

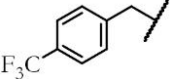
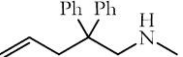




| Alquino ($R^1-C\equiv C-R^2$) | | Fuente | Amina (RNH_2) | Fuente | Aminoalqueno | Fuente |
|---|---|----------------|---|----------------|---|--------|
| R^1 | R^2 | | R | | | |
| Ph | Me | Acros Organics |  | Acros Organics |  | [13] |
|  | H | Acros Organics |  | Acros Organics |  | [13] |
|  | H | Aldrich |  | Aldrich |  | [14] |
|  | H | Acros Organics |  | Acros Organics |  | [13] |
|  | H | Acros Organics |  | Acros Organics |  | [13] |
| nHex | H | Acros Organics |  | Acros Organics |  | [13] |
|  | H | Acros Organics |  | Acros Organics |  | [15] |
| Ph |  | [16] |  | Acros Organics | - | - |
| Ph | Ph | Aldrich | nBu | Acros Organics | - | - |
| - | - | - |  | Aldrich | - | - |
| - | - | - |  | Acros Organics | - | - |

Tabla 9: Otros reactivos empleados en las pruebas de hidroaminación. El reactivo $ZnCl_2$ anhidro es purificado por destilación “Kugelrohr”.

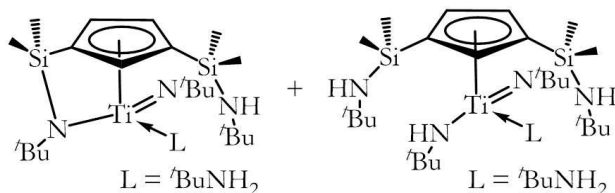
| Reactivo | Fuente | Reactivo | Fuente |
|------------------|----------------|---------------------|----------------|
| $NaBH_3CN$ | Acros Organics | <i>p</i> -TsCl | Aldrich |
| $ZnCl_2$ anhidro | Aldrich | NaOH | Acros Organics |
| Na_2CO_3 | Acros Organics | 2,4,6- $Me_3C_6H_3$ | Aldrich |
| $MgSO_4$ | Acros Organics | TTMSO | Aldrich |

IV.4. Descripciones de la formación o detección de complejos

IV.4.1. Procedimiento general del estudio de la reactividad de los complejos 2 y 3 con *tert*-butilamina y 2,6-dimetilanilina (estudio preliminar):

En un tubo de RMN valvulado con cierre de teflón tipo Young y en la caja seca, se añade a temperatura ambiente el complejo **2**^[2] (9 mg, 0,023 mmol) o **3**^[3] (10 mg, 0,023 mmol) en 500 μ L de benceno C_6D_6 . Finalmente, con una microjeringa se añade la cantidad equivalente de *tert*-butilamina (2,42 μ L/x 2, 0,023 mmol/x 2) o 2,6-dimetilanilina (2,83 μ L/x 2, 0,023 mmol/x 2). Para el caso del complejo de titanio **2**^[2] cuando sea necesario se añade un equivalente de piridina (1,85 μ L, 0,023 mmol). Con el fin de hacer un seguimiento de la reacción, cada cierto periodo de tiempo se va analizando el tubo de RMN por espectroscopía de RMN-¹H.

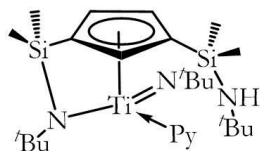
IV.4.2. Detección de la mezcla de los complejos $[Ti\eta^5-C_5H_3-1,3-[SiMe_2(NH^tBu)]][SiMe_2(\eta^1-N^tBu)](N^tBu)(NH_2^tBu)]$ **4** y $[Ti\eta^5-C_5H_3-1,3-[SiMe_2(NH^tBu)]_2](N^tBu)(NH_2^tBu)(NH^tBu)]$ **5**:



En un tubo de RMN valvulado con cierre de teflón tipo Young y en la caja seca, se disuelve el complejo **2**^[2] (41 mg, 0,107 mmol) en 500 μ L de C_6D_6 . Posteriormente, con una microjeringa se añaden 2,2 equivalentes de *tert*-butilamina (24,7 μ L, 0,235 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 120 $^{\circ}C$ durante 48 horas y pasado ese tiempo, se registra por RMN-¹H observándose una mezcla de los complejos **4** y **5** en una proporción 2:1, respectivamente.

RMN-¹H (C_6D_6) y RMN-¹³C (C_6D_6): Páginas 70 y 77; RMN-¹⁵N (C_6D_6): Página 80; RMN-²⁹Si (C_6D_6): Página 81.

IV.4.3. Síntesis del complejo $[Ti\eta^5-C_5H_3-1,3-[SiMe_2(NH^tBu)]][SiMe_2(\eta^1-N^tBu)](N^tBu)(Py)]$ **6**:



A escala de tubo de RMN: Método A: En la caja seca, sobre la mezcla de los complejos **4** y **5** en proporción 2:1, se añade a temperatura ambiente un equivalente de piridina (8,6 μ L, 0,107 mmol). Tras dejar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 horas, por RMN-¹H se observa la formación del complejo **6**.

Método B: En un tubo de RMN valvulado con cierre de teflón tipo Young y en la caja seca, se disuelve el complejo **2**^[2] (41 mg, 0,107 mmol) en 500 μ L de C_6D_6 . Posteriormente, con una microjeringa se añaden 2,2 equivalentes de *tert*-butilamina (24,7 μ L, 0,235 mmol) y un equivalente de piridina (8,6 μ L, 0,107 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 120 $^{\circ}C$ durante 72 horas y pasado ese tiempo, se registra por RMN-¹H observándose la formación del complejo **6**.

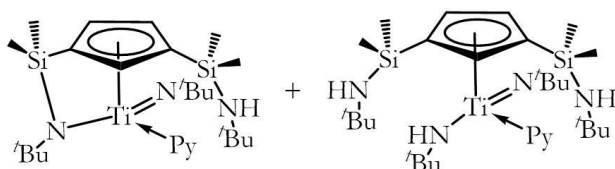
A escala preparativa: Método A: En la caja seca, en una ampolla de 50 mL que contiene un agitador magnético se disuelve el complejo **2**^[2] (98 mg, 0,255 mmol) en 10 mL de tolueno. Sobre la disolución resultante de color amarillo-naranja, se adicionan a temperatura ambiente y con una microjeringa cuatro equivalentes de *tert*-butilamina (107 μ L, 1,02 mmol) y un equivalente de piridina (20,6 μ L, 0,255 mmol). La mezcla de reacción resultante se calienta a 130 °C durante 48 horas y transcurrido ese tiempo, se deja que alcance la temperatura ambiente y se lleva a sequedad. Dentro de la caja seca, el bruto de la reacción se extrae con *n*-hexano (2 x 10 mL) y tras filtración y eliminación del disolvente a presión reducida, se obtiene el complejo **6** como un aceite de color marrón (86 mg, 0,166 mmol, 65%).

Método B: En la caja seca, por un lado, en una ampolla de 25 mL que contiene un agitador magnético se disuelve el complejo **10**^[4] (500 mg, 1,25 mmol) en 5 mL de tolueno y por otro lado, en un schlenk de 50 mL que contiene un agitador magnético se prepara una suspensión de LiNH^tBu^[12] (494 mg, 6,25 mmol) en 10 mL de tolueno. Fuera de la caja seca, sobre la suspensión blanquecina en agitación que contiene el schlenk de 50 mL y con ayuda de una jeringa, se añaden tres equivalentes de piridina (0,3 mL, 3,75 mmol) y se espera que alcance un color rojizo. Una vez alcanzado el color, se adiciona “gota-gota” la disolución de color rojizo en tolueno de una mezcla de LiNH^tBu^[12] y piridina en una proporción molar 5:3, sobre una disolución de color naranja en tolueno del complejo monociclopentadienilo de titanio **10**^[4] y enfriada a -78 °C. A continuación, se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se calienta a 120 °C durante 24 horas. Transcurrido dicho tiempo, se deja que alcance la temperatura ambiente y se filtra y se lleva a sequedad la mezcla de reacción. Dentro de la caja seca, el bruto de la reacción se extrae con *n*-hexano (2 x 10 mL) y tras filtración y eliminación del disolvente a presión reducida, se obtiene el complejo **6** como un aceite-sólido de color marrón-naranja (488 mg, 0,938 mmol, 75%).

Análisis elemental (%) para C₂₆H₄₈N₄Si₂Ti calculado/experimental: **C** 59,95/59,96; **H** 9,30/9,00; **N** 10,77/11,07.

RMN-¹H (C₆D₆) y RMN-¹³C (C₆D₆): Página 70; RMN-¹⁵N (C₆D₆): Página 80; RMN-²⁹Si (C₆D₆): Página 81.

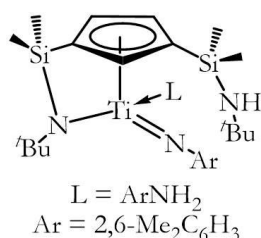
IV.4.4. Detección del complejo [Ti(η⁵-C₅H₃-1,3-[SiMe₂(NH^tBu)]₂](N^tBu)(Py)(NH^tBu)] 7:



En un tubo de RMN valvulado con cierre de teflón tipo Young y en la caja seca, sobre la mezcla de los complejos **4** y **5** en proporción 2:1, se añade a temperatura ambiente un equivalente de piridina (8,6 μ L, 0,107 mmol). Tras la adición, por RMN-¹H se observa una mezcla de los complejos **6** y **7** en una proporción 1:4,5, respectivamente.

RMN-¹H (C₆D₆) y RMN-¹³C (C₆D₆): Página 77; RMN-¹⁵N (C₆D₆): Página 80; RMN-²⁹Si (C₆D₆): Página 81.

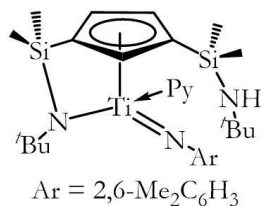
IV.4.5. Detección del complejo $[Ti(\eta^5-C_5H_3-1,3-[SiMe_2(NH^tBu)]_2)[SiMe_2(\eta^1-N^tBu)]](N[2,6-Me_2C_6H_3])(NH_2[2,6-Me_2C_6H_3])$ 8:



En un tubo de RMN valvulado con cierre de teflón tipo Young y en la caja seca, se disuelve el complejo **2**^[2] (30 mg, 0,078 mmol) en 500 µL de C₆D₆. Posteriormente, con una microjeringa se añaden tres equivalentes de 2,6-dimetilanilina (28,8 µL, 0,234 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 120 °C durante 48 horas y pasado ese tiempo, se registra por RMN-¹H observándose una mezcla de complejos entre los que se encuentran el complejo de partida **2**^[2] y el complejo **8** en una proporción 1:3, respectivamente.

RMN-¹H (C₆D₆) y RMN-¹³C (C₆D₆): Página 71; RMN-¹⁵N (C₆D₆): Página 80.

IV.4.6. Detección del complejo $[Ti(\eta^5-C_5H_3-1,3-[SiMe_2(NH^tBu)]_2)[SiMe_2(\eta^1-N^tBu)]](N[2,6-Me_2C_6H_3])(Py)$ 9:

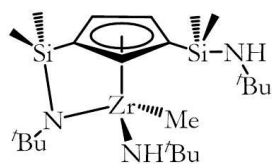


Método A: En un tubo de RMN valvulado con cierre de teflón tipo Young y en la caja seca, se disuelve el complejo **2**^[2] (30 mg, 0,078 mmol) en 500 µL de C₆D₆. Posteriormente, con una microjeringa se añaden tres equivalentes de 2,6-dimetilanilina (28,8 µL, 0,234 mmol) y un equivalente de piridina (6,29 µL, 0,078 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 120 °C durante 72 horas y pasado ese tiempo, se registra por RMN-¹H observándose una mezcla de complejos entre los que se encuentra el complejo **9**.

Método B: En un tubo de RMN valvulado con cierre de teflón tipo Young y en la caja seca, se disuelve el complejo **6** (30 mg, 0,058 mmol) en 500 µL de C₆D₆. Posteriormente, con una microjeringa se añade sobre la disolución de color marrón-naranja un equivalente de 2,6-dimetilanilina (7,14 µL, 0,058 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 90 °C durante 72 horas y transcurrido dicho tiempo, se registra por RMN-¹H observándose una mezcla de complejos entre los que se encuentra el compuesto **9**.

RMN-¹H (C₆D₆) y RMN-¹³C (C₆D₆): Página 71; RMN-¹⁵N (C₆D₆): Página 80; RMN-²⁹Si (C₆D₆): Página 81.

IV.4.7. Detección del complejo $[Zr(\eta^5-C_5H_3-1,3-[SiMe_2(NH^tBu)]_2)[SiMe_2(\eta^1-N^tBu)]](Me)(NH^tBu)$ 11:

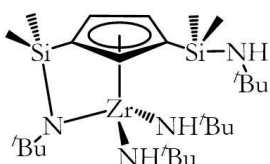


En un tubo de RMN valvulado con cierre de teflón tipo Young y en la caja seca, se disuelve el complejo **3**^[3] (10 mg, 0,023 mmol) en 500 µL de C₆D₆. Posteriormente, con una microjeringa se añade sobre la disolución de color amarillo claro

un equivalente de *tert*-butilamina (2,42 μ L, 0,023 mmol). Pasados los 30 minutos a temperatura ambiente, se registra por RMN- ^1H observándose un sistema de señales correspondiente al complejo **11**.

RMN- ^1H (C_6D_6) y RMN- ^{13}C (C_6D_6): Página 83; RMN- ^{15}N (C_6D_6): Página 94; RMN- ^{29}Si (C_6D_6): Página 94.

IV.4.8. Síntesis del complejo $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]\}(\text{NH}^t\text{Bu})_2]$ **12:**



A escala de tubo de RMN: Método A: En la caja seca, sobre el tubo de RMN valvulado con cierre de teflón tipo Young que contiene el complejo **11** en 500 μ L de C_6D_6 , se añade a temperatura ambiente un equivalente más de *tert*-butilamina (2,42 μ L, 0,023 mmol). Tras dejar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante seis días o bien calentando la mezcla de reacción a 60 $^\circ\text{C}$ durante 8 horas, por RMN- ^1H se observa la formación del complejo **12**.

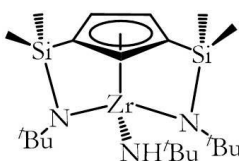
Método B: En un tubo de RMN valvulado con cierre de teflón tipo Young y en la caja seca, se disuelve el complejo **3**^[3] (10 mg, 0,023 mmol) en 500 μ L de C_6D_6 . Posteriormente, con una microjeringa se añaden sobre la disolución de color amarillo claro dos equivalentes de *tert*-butilamina (4,84 μ L, 0,046 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 60 $^\circ\text{C}$ durante 24 horas y pasado ese tiempo, se registra por RMN- ^1H observándose la formación del complejo **12**.

A escala preparativa: En la caja seca, en una ampolla de 25 mL que contiene un agitador magnético, se disuelve el complejo **3**^[3] (60 mg, 0,140 mmol) en 5 mL de tolueno. Posteriormente, con una microjeringa se añaden sobre la disolución de color amarillo claro cuatro equivalentes de *tert*-butilamina (58,8 μ L, 0,560 mmol). Fuera de la caja seca, la mezcla de reacción se calienta en un baño de aceite termostatzado a 60 $^\circ\text{C}$ durante 17 horas y pasado ese tiempo, se deja que alcance la temperatura ambiente. Dentro de la caja seca, se vierte la mezcla de reacción en un vial y se lleva a sequedad obteniendo un aceite de color naranja-amarillo claro, el cual por RMN- ^1H se identifica como el complejo **12** (64 mg, 0,115 mmol, 82%).

Análisis elemental (%) para $\text{C}_{25}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{Si}_2\text{Zr}$ calculado/experimental: **C** 53,78/53,54; **H** 9,76/9,26; **N** 10,05/10,54.

RMN- ^1H (C_6D_6) y RMN- ^{13}C (C_6D_6): Página 84; RMN- ^{15}N (C_6D_6): Página 94; RMN- ^{29}Si (C_6D_6): Página 94.

IV.4.9. Síntesis del complejo $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]_2\}(\text{NH}^t\text{Bu})]$ **13:**



A escala de tubo de RMN: Método A: En la caja seca, sobre el tubo de RMN valvulado con cierre de teflón tipo Young que contiene el complejo **11** en 500 μ L de C_6D_6 , se añade a temperatura ambiente un equivalente más de *tert*-butilamina (2,42

μL , 0,023 mmol). Tras calentar la mezcla de reacción a 120 °C durante 24 horas, por RMN- ^1H se observa la formación del complejo **13**.

Método B: En un tubo de RMN valvulado con cierre de teflón tipo Young y en la caja seca, se disuelve el complejo **3**^[3] (10 mg, 0,023 mmol) en 500 μL de C_6D_6 . Posteriormente, con una microjeringa se añaden sobre la disolución de color amarillo claro dos equivalentes de *tert*-butilamina (4,84 μL , 0,046 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 120 °C durante 24 horas y pasado ese tiempo, se registra por RMN- ^1H observándose la formación del complejo **13**.

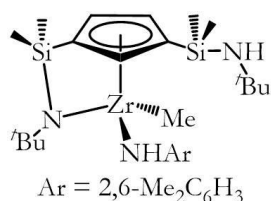
A escala preparativa: **Método A:** En la caja seca, en una ampolla de 50 mL que contiene un agitador magnético, se disuelve el complejo **3**^[3] (102 mg, 0,238 mmol) en 15 mL de tolueno. Sobre la disolución de color amarillo claro, se añaden con una microjeringa y a temperatura ambiente cuatro equivalentes de *tert*-butilamina (100 μL , 0,952 mmol). Fuera de la caja seca, la mezcla de reacción se calienta en un baño de aceite termostatzado a 120 °C durante un día y transcurrido dicho tiempo, se transfiere la mezcla de reacción resultante a un schlenk de 50 mL. A continuación, se calienta a reflujo durante tres horas pasando cada cierto tiempo una corriente de argón, con el fin de eliminar la amina libre en el medio de reacción. Tras llevar rápidamente a sequedad, se obtiene un sólido aceitoso de color naranja el cual por RMN- ^1H se identifica como una mezcla de los compuestos **12** y **13** en una proporción 1:5.

Método B: En la caja seca, en una ampolla de 25 mL que contiene un agitador magnético, se disuelve el complejo **12** (34 mg, 0,061 mmol) en 5 mL de tolueno. Posteriormente, se añade sobre la disolución de color naranja-amarillo un equivalente del complejo **3**^[3] (26 mg, 0,061 mmol). Fuera de la caja seca, la mezcla de reacción se calienta en un baño de aceite termostatzado a 130 °C durante 24 horas y pasado ese tiempo, se deja que alcance la temperatura ambiente. Dentro de la caja seca, se vierte la mezcla de reacción en un vial y se lleva a sequedad obteniendo un sólido de color amarillo claro, el cual por RMN- ^1H se identifica como el complejo **13** (52 mg, 0,107 mmol, 88%).

Análisis elemental (%) para $\text{C}_{21}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{Si}_2\text{Zr}$ calculado/experimental: **C** 51,98/51,55; **H** 8,94/9,14; **N** 8,67/8,45.

RMN- ^1H (C_6D_6) y RMN- ^{13}C (C_6D_6): Página 91; RMN- ^{15}N (C_6D_6): Página 94; RMN- ^{29}Si (C_6D_6): Página 94.

IV.4.10. Detección del complejo $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]\}(\text{Me})(\text{NH}[2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3)]$ **14:**

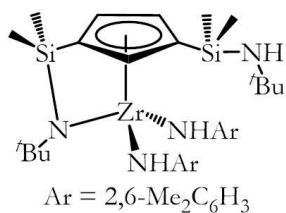


En un tubo de RMN valvulado con cierre de teflón tipo Young y en la caja seca, se disuelve el complejo **3**^[3] (11 mg, 0,026 mmol) en 500 μL de C_6D_6 . Posteriormente, con una microjeringa se añade sobre la disolución de color amarillo claro un equivalente de 2,6-dimetilanilina (3,20 μL , 0,026 mmol). Tras

dejar a temperatura ambiente la mezcla de reacción durante un día, se registra por RMN- ^1H observándose dos sistemas de señales correspondientes a la mezcla de los complejos **3**^[3] y **14** en proporción 1:1, respectivamente.

RMN- ^1H (C_6D_6) y RMN- ^{13}C (C_6D_6): Página 83; RMN- ^{15}N (C_6D_6): Página 94; RMN- ^{29}Si (C_6D_6): Página 94.

IV.4.11. Síntesis del complejo $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]\}(\text{NH}[2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3])_2]$ **15:**



A escala de tubo de RMN: **Método A:** En la caja seca, sobre el tubo de RMN valvulado con cierre de teflón tipo Young que contiene el complejo **14** en 500 μL de C_6D_6 , se añade a temperatura ambiente un equivalente más de 2,6-dimetilanilina (3,20 μL , 0,026 mmol). Tras calentar la mezcla de reacción a 50 $^\circ\text{C}$ durante dos días, por RMN- ^1H se observa un sistema de señales correspondiente al complejo **15**.

Método B: En un tubo de RMN valvulado con cierre de teflón tipo Young y en la caja seca, se disuelve el complejo **3**^[3] (11 mg, 0,026 mmol) en 500 μL de C_6D_6 . Posteriormente, con una microjeringa se añaden sobre la disolución de color amarillo claro dos equivalentes de 2,6-dimetilanilina (6,40 μL , 0,052 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 60 $^\circ\text{C}$ durante 24 horas y pasado ese tiempo, se registra por RMN- ^1H observándose la formación del complejo **15**.

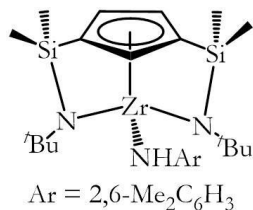
Método C: En un tubo de RMN valvulado con cierre de teflón tipo Young y en la caja seca, se disuelve el complejo **12** (24 mg, 0,043 mmol) en 500 μL de C_6D_6 . Posteriormente, con una microjeringa se añaden sobre la disolución de color amarillo dos equivalentes de 2,6-dimetilanilina (10,6 μL , 0,086 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 100 $^\circ\text{C}$ durante 72 horas y pasado ese tiempo, dentro de la caja seca se vierte la mezcla de reacción en un vial y se lleva a sequedad obteniendo un aceite de color naranja-amarillo, el cual por RMN- ^1H se identifica como el complejo **15** (24 mg, 0,036 mmol, 84%).

A escala preparativa: En la caja seca, en una ampolla de 25 mL que contiene un agitador magnético, se disuelve el complejo **3**^[3] (100 mg, 0,234 mmol) en 5 mL de tolueno. Posteriormente, con una microjeringa se añaden sobre la disolución de color amarillo claro dos equivalentes de 2,6-dimetilanilina (57,6 μL , 0,468 mmol). Fuera de la caja seca, la mezcla de reacción se calienta a 70 $^\circ\text{C}$ durante 17 horas y pasado ese tiempo, se deja que alcance la temperatura ambiente. Dentro de la caja seca, se vierte la mezcla de reacción en un vial y se lleva a sequedad obteniendo un sólido de color naranja-amarillo, el cual por RMN- ^1H se identifica como el complejo **15** (133 mg, 0,203 mmol, 87%).

Análisis elemental (%) para $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{Si}_2\text{Zr}$ calculado/experimental: **C** 60,56/60,55; **H** 8,32/8,17; **N** 8,57/8,63.

RMN-¹H (C₆D₆) y RMN-¹³C (C₆D₆): Página 84; RMN-¹⁵N (C₆D₆): Página 94; RMN-²⁹Si (C₆D₆): Página 94.

IV.4.12. Síntesis del complejo $[Zr(\eta^5-C_5H_3-1,3-[SiMe_2(\eta^1-N^tBu)]_2)(NH[2,6-Me_2C_6H_3])] 16$:

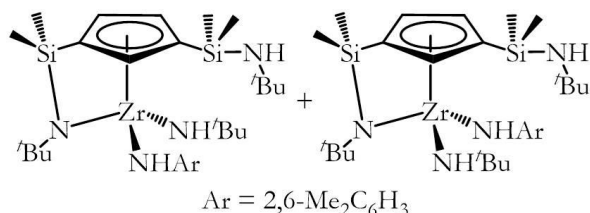


En la caja seca, en una ampolla de 25 mL que contiene un agitador magnético, se disuelve el complejo **15** (31 mg, 0,047 mmol) en 5 mL de tolueno. Posteriormente, se añade sobre la disolución de color naranja-amarillo un equivalente del complejo **3**^[3] (20 mg, 0,047 mmol). Fuera de la caja seca, la mezcla de reacción se calienta en un baño de aceite termostatzado a 130 °C durante 72 horas y transcurrido ese tiempo, se deja que alcance la temperatura ambiente. Dentro de la caja seca, se vierte la mezcla de reacción en un vial y se lleva a sequedad obteniendo un sólido de color naranja, el cual por RMN-¹H se identifica como el complejo **16** (45 mg, 0,085 mmol, 90%). Para la obtención de los monocristales, dentro de la caja seca se redissuelve la muestra en *n*-hexano (1 mL) y se mete en la nevera de -20 °C.

Análisis elemental (%) para C₂₅H₄₃N₃Si₂Zr calculado/experimental: C 56,31/56,71; H 8,14/7,83; N 7,89/8,00.

RMN-¹H (C₆D₆) y RMN-¹³C (C₆D₆): Página 91; RMN-¹⁵N (C₆D₆): Página 94; RMN-²⁹Si (C₆D₆): Página 94.

IV.4.13. Detección de la mezcla de los isómeros $[Zr(\eta^5-C_5H_3-1,3-[SiMe_2(NH^tBu)]_2)[SiMe_2(\eta^1-N^tBu)](NH^tBu)(NH[2,6-Me_2C_6H_3])] 17a$ y $17b$:

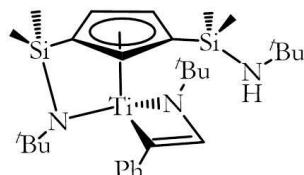


En un tubo de RMN valvulado con cierre de teflón tipo Young y en la caja seca, se disuelve el complejo **12** (24 mg, 0,043 mmol) en 500 µL de C₆D₆. Posteriormente, con una microjeringa se añaden sobre la disolución de color amarillo dos equivalentes de 2,6-dimetilanilina (10,6 µL, 0,086 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante 36 horas y pasado ese tiempo, se registra por RMN-¹H observándose una mezcla de los complejos **15**, **17a** y **17b** en una proporción 11:4:1, respectivamente.

RMN-¹H (C₆D₆): Página 85; RMN-¹⁵N (C₆D₆): Página 94; RMN-²⁹Si (C₆D₆): Página 94.

IV.4.14. Estudio de la reactividad del complejo $[Ti(\eta^5-C_5H_3-1,3-[SiMe_2(NH^tBu)]_2)[SiMe_2(\eta^1-N^tBu)](N^tBu)(Ph)] 6$ con fenilacetileno:

IV.4.14.A. Síntesis del complejo $[Ti(\eta^5-C_5H_3-1,3-[SiMe_2(NH^tBu)]_2)[SiMe_2(\eta^1-N^tBu)](\kappa^2-N^tBu)CH=C(C_6H_5)] 18$:



A escala de tubo de RMN: En un tubo de RMN valvulado con cierre de teflón tipo Young y en la caja seca, se disuelve el

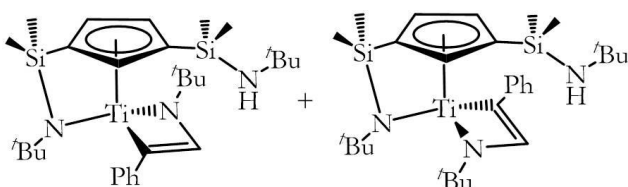
complejo **6** (50 mg, 0,096 mmol) en 500 μL de C_6D_6 . Posteriormente, se añade sobre la disolución de color marrón un equivalente de fenilacetileno (10,5 μL , 0,096 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 50 $^\circ\text{C}$ durante 24 horas y transcurrido dicho tiempo, por RMN- ^1H se observa un sistema de señales correspondiente al complejo **18**.

A escala preparativa: En la caja seca, en una ampolla de 25 mL que contiene un agitador magnético, se disuelve el complejo **6** (100 mg, 0,192 mmol) en 5 mL de tolueno. Posteriormente, se añade sobre la disolución de color marrón un equivalente de fenilacetileno (21 μL , 0,192 mmol). Fuera de la caja seca, la mezcla de reacción se calienta en un baño de aceite termostatzado a 50 $^\circ\text{C}$ durante 24 horas y transcurrido ese tiempo, se deja que alcance la temperatura ambiente. Dentro de la caja seca, se vierte la mezcla de reacción en un vial y se lleva a sequedad obteniendo un sólido aceitoso de color marrón, el cual por RMN- ^1H se identifica como el complejo **18** (80 mg, 0,148 mmol, 77%). Para la obtención de los monocristales, dentro de la caja seca se redissuelve la muestra en *n*-hexano (1 mL) y se mete en la nevera de $-20\text{ }^\circ\text{C}$.

Análisis elemental (%) para $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{Si}_2\text{Ti}$ calculado/experimental: **C** 64,03/64,67; **H** 9,09/9,03; **N** 7,73/7,46.

RMN- ^1H (C_6D_6) y RMN- ^{13}C (C_6D_6): Página 118; RMN- ^{15}N (C_6D_6): Página 130; RMN- ^{29}Si (C_6D_6): Página 130.

IV.4.14.B. Detección del complejo $[\text{Ti}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})])\{\kappa^2\text{-N}^t(\text{Bu})\text{CH}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)\}]$ **19:**



En un tubo de RMN valvulado con cierre de teflón tipo Young y en la caja seca, se disuelve el complejo **6** (50 mg, 0,096 mmol) en 500 μL de C_6D_6 . Posteriormente, se añade sobre

la disolución de color marrón un equivalente de fenilacetileno (10,5 μL , 0,096 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 50 $^\circ\text{C}$ durante tres horas y transcurrido ese tiempo, se registra por RMN- ^1H observándose una mezcla de los complejos **6**, **18** y **19** en una proporción 1,5:2,4:1, respectivamente.

RMN- ^1H (C_6D_6) y RMN- ^{13}C (C_6D_6): Página 118; RMN- ^{15}N (C_6D_6): Página 130; RMN- ^{29}Si (C_6D_6): Página 130.

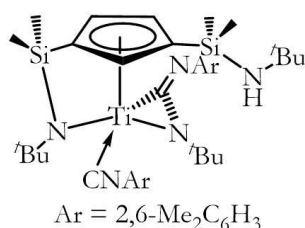
IV.4.15. Estudio de la reactividad del complejo $[\text{Ti}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})])\{(\text{N}^t\text{Bu})(\text{Py})\}]$ **6 con difenilacetileno:**

En un tubo de RMN valvulado con cierre de teflón tipo Young y en la caja seca, se disuelve el complejo **6** (30 mg, 0,058 mmol) en 500 μL de C_6D_6 . Posteriormente, se añade sobre la disolución de color marrón un equivalente de difenilacetileno (10 mg, 0,058 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 130 $^\circ\text{C}$ durante 24 horas y transcurrido ese tiempo, se registra por RMN- ^1H observándose la presencia del complejo de partida **6**

en un 95% y en un 5% la formación de los productos de hidroaminación (imina y enamina).

IV.4.16. Estudio de la reactividad del complejo $[Ti(\eta^5-C_5H_3-1,3-[SiMe_2(NH^tBu)])[SiMe_2(\eta^1-N^tBu)]](N^tBu)(Py)]$ **6 con 2,6-dimetilfenilisocianuro:**

IV.4.16.A. Síntesis del complejo $[Ti(\eta^5-C_5H_3-1,3-[SiMe_2(NH^tBu)])[SiMe_2(\eta^1-N^tBu)]](\eta^2-N^tBu)C=N(2,6-Me_2C_6H_3)\{CN(2,6-Me_2C_6H_3)\}$ **20:**

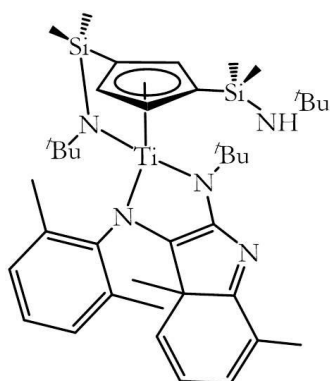


En un tubo de RMN valvulado con cierre de teflón tipo Young y en la caja seca, se disuelve el complejo **6** (52 mg, 0,100 mmol) en 500 μ L de C₆D₆. Posteriormente, se añaden sobre la disolución de color marrón dos equivalentes de 2,6-dimetilfenilisocianuro (26 mg, 0,200 mmol). La mezcla de reacción se deja a temperatura ambiente durante una hora y pasado ese tiempo, dentro de la caja seca se vierte la mezcla de reacción en un vial y se lleva a sequedad obteniendo un aceite de color marrón, el cual por RMN-¹H se observa un sistema de señales correspondiente al complejo **20** (58 mg, 0,083 mmol, 83%). Para la obtención de los monocristales, dentro de la caja seca se redissuelve la muestra en *n*-hexano (1 mL) y se mete en la nevera de -20 °C.

Análisis elemental (%) para C₃₉H₆₁N₅Si₂Ti calculado/experimental: C 66,52/66,57; H 8,74/8,74; N 9,96/10,36.

RMN-¹H (C₆D₆) y RMN-¹³C (C₆D₆): Página 119; RMN-¹⁵N (C₆D₆): Página 130; RMN-²⁹Si (C₆D₆): Página 130.

IV.4.16.B. Síntesis del complejo $[Ti(\eta^5-C_5H_3-1,3-[SiMe_2(NH^tBu)])[SiMe_2(\eta^1-N^tBu)]](2-[\eta^1-N^tBu]-3-[\eta^1-N(2,6-Me_2C_6H_3)]-4,8-Me_2C_8H_3N) (C_8H_3N \text{ corresponde al esqueleto del indol})$ **21:**



A escala de tubo de RMN: En un tubo de RMN valvulado con cierre de teflón tipo Young y en la caja seca, se disuelve el complejo **6** (51 mg, 0,098 mmol) en 500 μ L de C₆D₆. Posteriormente, se añaden sobre la disolución de color marrón dos equivalentes de 2,6-dimetilfenilisocianuro (26 mg, 0,196 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 50 °C durante 96 horas y transcurrido ese tiempo, se registra por RMN-¹H observándose la formación del complejo **21**.

A escala preparativa: En la caja seca, en una ampolla de 25 mL que contiene un agitador magnético, se disuelve el complejo **6** (102 mg, 0,196 mmol) en 5 mL de tolueno. Posteriormente, se añaden sobre la disolución de color marrón dos equivalentes de 2,6-dimetilfenilisocianuro (52 mg, 0,392 mmol). Fuera de la caja seca, la mezcla de reacción se calienta en un baño de aceite termostatzado a 50 °C durante 96 horas y pasado ese tiempo, se deja que alcance la temperatura ambiente. Dentro de la caja seca, se vierte la mezcla de reacción en un vial y se lleva a sequedad

obteniendo un sólido aceitoso de color rojizo muy oscuro, el cual por RMN- ^1H se identifica como el complejo **21** (122 mg, 0,174 mmol, 89%). Para la obtención de los monocristales, dentro de la caja seca se redisuelve la muestra en *n*-hexano (1 mL) y se mete en la nevera de $-20\text{ }^\circ\text{C}$.

Análisis elemental (%) para $\text{C}_{39}\text{H}_{61}\text{N}_5\text{Si}_2\text{Ti}$ calculado/experimental: **C** 66,52/66,61; **H** 8,74/8,63; **N** 9,96/10,28.

RMN- ^1H (C_6D_6) y RMN- ^{13}C (C_6D_6): Página 120; RMN- ^{15}N (C_6D_6): Página 130; RMN- ^{29}Si (C_6D_6): Página 130.

IV.5. Descripción de las pruebas de hidroaminación

IV.5.1. Estudio preliminar para la reacción de hidroaminación intermolecular de 1-fenilpropino y *p*-toluidina:

Una ampolla equipada con una llave de cierre de teflón y un agitador magnético se transfiere dentro de la caja seca y una vez allí, se carga con el catalizador **3**^[3] (21 mg, 0,05 mmol, 5% mol) o **22**^[5] (47 mg, 0,05 mmol, 5% mol) o **6** (26 mg, 0,05 mmol, 5% mol), tolueno (0,5 mL), *p*-toluidina (118 mg, 1,10 mmol), 1-fenilpropino (116 mg, 1,00 mmol) y tolueno (0,5 mL). La ampolla se sella y la mezcla resultante se calienta a $25\text{--}120\text{ }^\circ\text{C}$ durante 24 horas (para la temperatura apropiada, ver tabla 1 del capítulo 2). Transcurrido ese tiempo, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se adiciona una mezcla de NaBH_3CN (125 mg, 2,00 mmol) y ZnCl_2 anhidro (136 mg, 1,00 mmol) en metanol seco (8 mL). Tras agitar la mezcla a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 20 horas, se añaden CH_2Cl_2 (20 mL) y una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 (25 mL). Después de la extracción, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (5 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan con MgSO_4 y posteriormente se concentran bajo vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna (SiO_2 , petróleo éter/ EtOAc , 20:1) para obtener el producto de adición anti-Markovnikov N-(2-fenil-1-metiletil)-4-metilanilina como un aceite incoloro (para ver rendimientos obtenidos en cada caso, ver tabla 1 del capítulo 2). **Nota:** El complejo catiónico **22**^[5] se genera “*in situ*” añadiendo 0,5 mL de tolueno a $25\text{ }^\circ\text{C}$ sobre una mezcla sólida del complejo de zirconio neutro **3**^[3] (21 mg, 0,05 mmol) y $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ ^[8] (26 mg, 0,05 mmol) en proporción molar 1:1.

IV.5.2. Estudio preliminar para la reacción de hidroaminación intramolecular de 2,2-difenilpent-4-enamina:

En la caja seca, se añade en un tubo de RMN con cierre de teflón tipo Young, una disolución del catalizador **3**^[3] (21 mg, 0,05 mmol, 10% mol) o **22**^[5] (47 mg, 0,05 mmol, 10% mol) o **6** (26 mg, 0,05 mmol, 10% mol) en C_6D_6 . Sobre ella, se adiciona una disolución del aminopenteno^[13] (118 mg, 0,50 mmol) y mesitileno (7 mg, 7,73 μL , 0,0556 mmol) en C_6D_6 . El volumen final de la mezcla de reacción es de 0,500 mL. Fuera de la caja seca y con el tubo de RMN cerrado, se calienta en un baño de aceite termostatzado

(para la temperatura apropiada y tiempo de reacción, ver tabla 1 del capítulo 3). La conversión se determina mediante integración de la señal de RMN-¹H de la pirrolidina formada frente a la de mesitileno. Dado que $[\text{sustrato}]_0/[\text{mesitileno}] = 9$, la relación entre las señales del producto cíclico (que integran para un protón) y la de los grupos metilo del mesitileno proporciona la conversión. Nota: El complejo catiónico **22**^[5] se genera “*in situ*” añadiendo 300 μL de C_6D_6 a 25 °C sobre una mezcla sólida del derivado neutro **3**^[3] y $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ ^[8] en proporción molar 1:1.

IV.5.3. Procedimiento general A para la reacción de hidroaminación intermolecular de alquinos:

Una ampolla equipada con una llave de cierre de teflón y un agitador magnético se transfiere dentro de la caja seca y una vez allí, se carga con el catalizador **6** (26 mg, 0,05 mmol, 5% mol), tolueno (0,5 mL), la amina (1,10 mmol), el alquino (1,00 mmol) y tolueno (0,5 mL). Se sella la ampolla y la mezcla resultante se calienta a 120 °C durante 24 horas. Transcurrido ese tiempo, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se adiciona una mezcla de NaBH_3CN (125 mg, 2,00 mmol) y ZnCl_2 anhidro (136 mg, 1,00 mmol) en metanol seco (8 mL). Tras agitar la mezcla a 25 °C durante 20 horas, se añaden CH_2Cl_2 (20 mL) y una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 (25 mL). Después de la extracción, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (5 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan con MgSO_4 y posteriormente se concentran bajo vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna (SiO_2) para obtener los productos amina.

IV.5.4. Procedimiento general B para la reacción de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos:

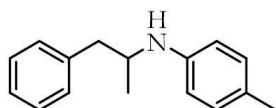
Una ampolla equipada con una llave de cierre de teflón y un agitador magnético se transfiere dentro de la caja seca y una vez allí, se carga con el complejo de zirconio neutro **3**^[3] (43 mg, 0,10 mmol, 10% mol), tolueno (0,5 mL), el aminoalqueno (1,00 mmol) y tolueno (0,5 mL). Se sella la ampolla y la mezcla resultante se calienta a 100-160 °C durante 8-72 horas (para la temperatura apropiada y tiempo de reacción, ver tabla 2 del capítulo 3). Transcurrido ese tiempo, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se hidroliza con CH_2Cl_2 (10 mL). El residuo obtenido por concentración bajo vacío, se purifica por cromatografía en columna (SiO_2) para obtener el producto amina.

IV.5.5. Procedimiento general C para la reacción de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos y posterior formación de una p-toluensulfonamida:

Una ampolla equipada con una llave de cierre de teflón y un agitador magnético se transfiere dentro de la caja seca y una vez allí, se carga con el complejo de zirconio neutro **3**^[3] (43 mg, 0,10 mmol, 10% mol), tolueno (0,5 mL), el aminoalqueno (1,00 mmol) y tolueno (0,5 mL). Se sella la ampolla y la mezcla resultante se calienta a 100-160 °C durante 8-72 horas (para la temperatura apropiada y tiempo de reacción, ver tabla 2 del capítulo 3). Transcurrido ese tiempo, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se

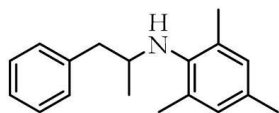
hidroliza con CH_2Cl_2 (10 mL). Se transfiere la mezcla obtenida a un matraz de fondo redondo de 50 mL y a continuación, se añaden cloruro de *p*-toluensulfonilo (381 mg, 2,00 mmol) e hidróxido de sodio acuoso (2 M, 3 mL). Tras agitar la mezcla resultante de dos fases durante 15 horas a 25 °C, la fase orgánica se separa y se seca con MgSO_4 . El residuo obtenido por concentración bajo vacío, se purifica por cromatografía en columna (SiO_2) para obtener el producto *p*-toluensulfonamida.

IV.5.6. *N*-(2-Fenil-1-metiletil)-4-metilaniлина 23a:^[17]



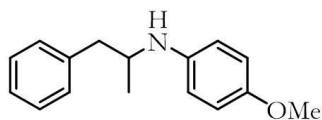
Se obtiene a través del procedimiento general A, partiendo de 1-fenilpropino y *p*-toluidina. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , petróleo éter/EtOAc, 20:1) da lugar al producto **23a** (204 mg, 0,91 mmol, 91%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,28$ (petróleo éter/EtOAc, 20:1). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 7,42$ (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, Ar-H), 7,34 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, Ar-H), 7,31 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H, Ar-H), 7,14 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, Ar-H), 6,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, Ar-H), 3,92-3,77 (m, 1H, CH), 3,46 (sa, 1H, N-H), 3,06 (dd, $J = 13,4, 4,7$ Hz, 1H, CH_2), 2,80 (dd, $J = 13,4, 7,4$ Hz, 1H, CH_2), 2,39 (s, 3H, CH_3), 1,26 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, CH_3) ppm. RMN- ^{13}C (125 MHz, DEPT, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 144,8$ (C), 138,6 (C), 129,8 (CH), 129,4 (CH), 128,2 (CH), 126,3 (C), 126,1 (CH), 113,6 (CH), 49,6 (CH), 42,2 (CH_2), 20,3 (CH_3), 20,1 (CH_3) ppm.

IV.5.7. *N*-(2-Fenil-1-metiletil)-2,4,6-trimetilaniлина 24a:^[18]



Se obtiene a través del procedimiento general A, partiendo de 1-fenilpropino y 2,4,6-trimetilanilina. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , petróleo éter/EtOAc, 20:1) da lugar al producto **24a** (210 mg, 0,83 mmol, 83%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,35$ (petróleo éter/EtOAc, 20:1). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 7,30$ (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, Ar-H), 7,24 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, Ar-H), 7,20 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H, Ar-H), 6,84 (s, 2H, Ar-H), 3,51-3,40 (m, 1H, CH), 2,97 (dd, $J = 13,0, 4,8$ Hz, 1H, CH_2), 2,78 (sa, 1H, N-H), 2,55 (dd, $J = 13,0, 8,5$ Hz, 1H, CH_2), 2,25 (s, 3H, CH_3), 2,23 (s, 6H, CH_3), 1,06 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, CH_3) ppm. RMN- ^{13}C (125 MHz, DEPT, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 142,0$ (C), 139,5 (C), 130,7 (C), 129,5 (CH), 129,4 (C), 129,3 (CH), 128,2 (CH), 126,0 (CH), 54,3 (CH), 44,3 (CH_2), 20,7 (CH_3), 20,5 (CH_3), 18,9 (CH_3) ppm.

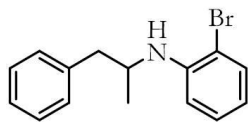
IV.5.8. *N*-(2-Fenil-1-metiletil)-4-metoxianilina 25a:^[19]



Se obtiene a través del procedimiento general A, partiendo de 1-fenilpropino y *p*-metoxianilina. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , petróleo éter/EtOAc, 10:1) da lugar al producto **25a** (224 mg, 0,93 mmol, 93%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,19$ (petróleo éter/EtOAc, 10:1). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 7,30$ (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, Ar-H), 7,22 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, Ar-H), 7,18 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H, Ar-H), 6,80 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, Ar-H), 6,61 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, Ar-H), 3,76 (s, 3H, O- CH_3), 3,74-3,64 (m, 1H,

CH), 3,24 (sa, 1H, N-H), 2,94 (dd, $J = 13,4, 4,8$ Hz, 1H, CH₂), 2,67 (dd, $J = 13,4, 7,4$ Hz, 1H, CH₂), 1,14 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, CH₃) ppm. RMN-¹³C (125 MHz, DEPT, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 152,1$ (C), 141,3 (C), 138,6 (C), 129,5 (CH), 128,3 (CH), 126,2 (CH), 115,1 (CH), 55,8 (CH₃), 50,5 (CH), 42,3 (CH₂), 20,2 (CH₃) ppm.

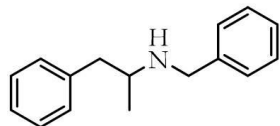
IV.5.9. 2-Bromo-N-(2-fenil-1-metiletil)anilina 26a:^[18]



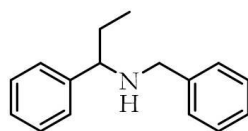
Se obtiene a través del procedimiento general A, partiendo de 1-fenilpropino y *o*-bromoanilina. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, petróleo éter/EtOAc, 10:1) da lugar al producto **26a** (276 mg, 0,95 mmol, 95%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,56$ (petróleo éter/EtOAc, 10:1). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 7,45$ (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, Ar-H), 7,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, Ar-H), 7,29-7,17 (m, 4H, Ar-H), 6,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, Ar-H), 6,57 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, Ar-H), 4,30 (sa, 1H, N-H), 3,87-3,77 (m, 1H, CH), 2,98 (dd, $J = 13,5, 5,0$ Hz, 1H, CH₂), 2,78 (dd, $J = 13,5, 7,2$ Hz, 1H, CH₂), 1,23 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, CH₃) ppm. RMN-¹³C (125 MHz, DEPT, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 143,9$ (C), 138,1 (C), 132,6 (CH), 129,5 (CH), 128,4 (CH), 128,4 (CH), 126,4 (CH), 117,4 (CH), 111,8 (CH), 110,0 (C), 49,5 (CH), 42,2 (CH₂), 20,1 (CH₃) ppm.

IV.5.10. 2-Bencilamino-1-fenilpropano 27a y 1-bencilamino-1-fenilpropano 27b:^[17]

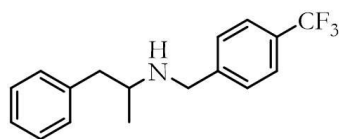
Se obtiene a través del procedimiento general A, partiendo de 1-fenilpropino y bencilamina. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, petróleo éter/EtOAc/Et₃N, 100:20:1) da lugar a los productos anti-Markovnikov **27a** (181 mg, 0,80 mmol, 80%) y Markovnikov **27b** (29 mg, 0,10 mmol, 10%) como aceites incoloros.



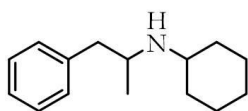
Compuesto 27a: $R_f = 0,14$ (petróleo éter/EtOAc/Et₃N, 100:20:1). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 7,32$ -7,26 (m, 4H, Ar-H), 7,25-7,19 (m, 4H, Ar-H), 7,17 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H, Ar-H), 3,86 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H, N-CH₂), 3,75 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H, N-CH₂), 3,00-2,92 (m, 1H, CH), 2,78 (dd, $J = 13,4, 7,0$ Hz, 1H, CH₂), 2,66 (dd, $J = 13,4, 6,5$ Hz, 1H, CH₂), 1,66 (sa, 1H, N-H), 1,11 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, CH₃) ppm. RMN-¹³C (125 MHz, DEPT, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 140,4$ (C), 139,3 (C), 129,2 (CH), 128,3 (CH), 127,9 (CH), 126,7 (CH), 126,1 (CH), 53,6 (CH), 51,2 (CH₂), 43,5 (CH₂), 20,1 (CH₃) ppm.



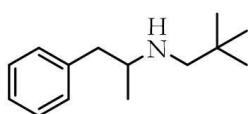
Compuesto 27b: $R_f = 0,27$ (petróleo éter/EtOAc/Et₃N, 100:20:1). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 7,39$ -7,22 (m, 10H, Ar-H), 3,67 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H, N-CH₂), 3,58-3,52 (m, 1H, CH), 3,56 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H, N-CH₂), 1,82-1,72 (m, 1H, CH₂), 1,72-1,62 (m, 1H, CH₂), 1,66 (s, 1H, N-H), 0,82 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH₃) ppm. RMN-¹³C (125 MHz, DEPT, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 144,0$ (C), 140,7 (C), 128,3 (CH), 128,1 (CH), 127,4 (CH), 126,9 (CH), 126,8 (CH), 64,2 (CH), 51,5 (CH₂), 31,1 (CH₂), 10,8 (CH₃) ppm.

IV.5.11. *N*-(2-Fenil-1-metiletil)-4-trifluorometilbencilamina 28a:

Se obtiene a través del procedimiento general A, partiendo de 1-fenilpropino y *p*-trifluorometilbencilamina. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, petróleo éter/EtOAc/Et₃N, 100:20:1) da lugar al producto **28a** (232 mg, 0,78 mmol, 78%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,14$ (petróleo éter/EtOAc/Et₃N, 100:20:1). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 7,53$ (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, Ar-*H*), 7,34-7,27 (m, 4H, Ar-*H*), 7,23 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7,17 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H, Ar-*H*), 3,90 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H, N-CH₂), 3,79 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H, N-CH₂), 2,97-2,89 (m, 1H, CH), 2,75 (dd, $J = 13,4, 7,2$ Hz, 1H, CH₂), 2,68 (dd, $J = 13,4, 6,2$ Hz, 1H, CH₂), 1,59 (sa, 1H, N-*H*), 1,11 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, CH₃) ppm. RMN-¹³C (125 MHz, DEPT, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 144,7$ (C), 139,2 (C), 129,3 (CH), 129,1 (q, $^2J_{C,F} = 32,3$ Hz, C), 128,4 (CH), 128,1 (CH), 126,3 (CH), 125,2 (q, $^3J_{C,F} = 3,7$ Hz, CH), 122,1 (q, $^1J_{C,F} = 272,0$ Hz, CF₃), 53,7 (CH), 50,7 (CH₂), 43,6 (CH₂), 20,2 (CH₃) ppm. RMN-¹⁹F (470 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = -62,9$ ppm. IR (KBr): $1/\lambda = 3411, 3085, 3064, 3028, 2967, 2928, 2848, 1646, 1619, 1585, 1496, 1467, 1454, 1418, 1376, 1326, 1205, 1163, 1124, 1066, 1031, 1018, 987, 951, 911, 833, 744, 700, 637, 595, 539, 503$ cm⁻¹.

IV.5.12. 2-Ciclohexilamino-1-fenilpropano 29a:^[20]

Se obtiene a través del procedimiento general A, partiendo de 1-fenilpropino y ciclohexilamina. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, petróleo éter/EtOAc/Et₃N, 100:20:1) da lugar al producto **29a** (190 mg, 0,88 mmol, 88%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,08$ (petróleo éter/EtOAc/Et₃N, 100:20:1). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 7,28$ (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, Ar-*H*), 7,22-7,16 (m, 3H, Ar-*H*), 3,11-3,02 (m, 1H, N-CH), 2,74 (dd, $J = 13,3, 6,5$ Hz, 1H, CH₂), 2,57 (dd, $J = 13,4, 6,9$ Hz, 1H, CH₂), 2,55-2,48 (m, 1H, N-CH, ciclohexil-*H*), 1,91-1,78 (m, 2H, ciclohexil-*H*), 1,73-1,54 (m, 3H, ciclohexil-*H*), 1,32-1,19 (m, 2H, ciclohexil-*H*), 1,18-1,09 (m, 1H, ciclohexil-*H*), 1,09-0,98 (m, 1H, ciclohexil-*H*), 1,03 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, CH₃), 0,96-0,84 (m, 1H, ciclohexil-*H*) ppm. RMN-¹³C (125 MHz, DEPT, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 139,6$ (C), 129,2 (CH), 128,2 (CH), 126,0 (CH), 53,4 (CH, Cy), 50,8 (CH), 43,9 (CH₂), 34,5 (CH₂, Cy), 33,5 (CH₂, Cy), 26,1 (CH₂, Cy), 25,2 (CH₂, Cy), 25,1 (CH₂, Cy), 20,9 (CH₃) ppm. IR (KBr): $1/\lambda = 3415, 3027, 2962, 2851, 2790, 2726, 2507, 2439, 1623, 1550, 1496, 1462, 1385, 1262, 1096, 1029, 949, 912, 871, 803, 745, 700$ cm⁻¹.

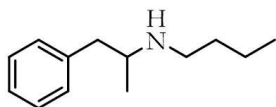
IV.5.13. 1-Fenil-2-neopentilaminopropano 30a:

Se obtiene a través del procedimiento general A, partiendo de 1-fenilpropino y neopentilamina. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, petróleo éter/MTBE/Et₃N, 100:20:1) da lugar al producto **30a** (179 mg, 0,87 mmol, 87%) como un aceite incoloro.

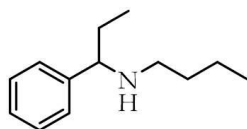
$R_f = 0,38$ (petróleo éter/MTBE/ Et_3N , 100:20:1). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 7,29$ (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, Ar- H), 7,23-7,18 (m, 3H, Ar- H), 2,85-2,78 (m, 1H, CH), 2,74 (dd, $J = 13,2$, 6,9 Hz, 1H, CH_2), 2,60 (dd, $J = 13,2$, 6,4 Hz, 1H, CH_2), 2,43 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H, N- CH_2), 2,26 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H, N- CH_2), 1,19 (sa, 1H, N- H), 1,04 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, CH_3), 0,84 (s, 9H, CH_3) ppm. RMN- ^{13}C (125 MHz, DEPT, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 139,7$ (C), 129,3 (CH), 128,2 (CH), 126,0 (CH), 59,9 (CH_2), 55,8 (CH), 43,6 (CH_2), 27,7 (CH_3), 20,4 (CH_3) ppm.

IV.5.14. *N*-(1-Fenilpropan-2-il)butano-1-amina 31a y *N*-(1-fenilpropan-1-il)butano-1-amina 31b:^[21, 22]

Se obtiene a través del procedimiento general A, partiendo de 1-fenilpropino y *n*-butilamina. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , petróleo éter/ EtOAc / Et_3N , 100:20:1) da lugar a los productos anti-Markovnikov **31a** (117 mg, 0,61 mmol, 61%) y Markovnikov **31b** (7 mg, 0,04 mmol, 4%) como aceites incoloros.

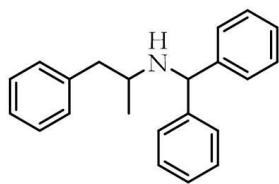


Compuesto 31a: $R_f = 0,05$ (petróleo éter/ EtOAc / Et_3N , 100:20:1). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 7,33$ -7,24 (m, 2H, Ar- H), 7,24-7,13 (m, 3H, Ar- H), 2,92-2,84 (m, 1H, CH), 2,74 (dd, $J = 13,3$, 6,9 Hz, 1H, CH_2), 2,70-2,63 (m, 1H, N- CH_2), 2,60 (dd, $J = 13,3$, 6,6 Hz, 1H, CH_2), 2,56-2,48 (m, 1H, N- CH_2), 1,47-1,33 (m, 2H, CH_2), 1,33-1,21 (m, 2H, CH_2), 1,38 (sa, 1H, N- H), 1,05 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, CH_3), 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, CH_3) ppm. RMN- ^{13}C (125 MHz, DEPT, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 139,5$ (C), 129,2 (CH), 128,3 (CH), 126,0 (CH), 54,6 (CH), 47,0 (CH_2), 43,6 (CH_2), 32,3 (CH_2), 20,4 (CH_2), 20,2 (CH_3), 13,9 (CH_3) ppm.



Compuesto 31b: $R_f = 0,08$ (petróleo éter/ EtOAc / Et_3N , 100:20:1). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 7,34$ -7,27 (m, 4H, Ar- H), 7,27-7,21 (m, 1H, Ar- H), 3,47 (dd, $J = 8,0$, 5,8 Hz, 1H, CH), 2,48-2,35 (m, 2H, N- CH_2), 1,80-1,70 (m, 1H, CH_2), 1,68-1,57 (m, 1H, CH_2), 1,49-1,35 (m, 2H, CH_2), 1,42 (sa, 1H, N- H), 1,34-1,18 (m, 2H, CH_2), 0,86 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, CH_3), 0,79 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3) ppm. RMN- ^{13}C (125 MHz, DEPT, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 144,3$ (C), 128,2 (CH), 127,3 (CH), 126,8 (CH), 65,2 (CH), 47,5 (CH_2), 32,4 (CH_2), 31,0 (CH_2), 20,5 (CH_2), 14,0 (CH_3), 10,8 (CH_3) ppm.

IV.5.15. 2-Benzhidrilamino-1-fenilpropano 32a:^[18]

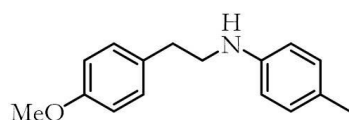


Se obtiene a través del procedimiento general A, partiendo de 1-fenilpropino y benzhidrilamina. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , petróleo éter/ EtOAc , 20:1) da lugar al producto **32a** (276 mg, 0,92 mmol, 92%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,13$ (petróleo éter/ EtOAc , 20:1). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 7,45$ (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, Ar- H), 7,43-7,26 (m, 11H, Ar- H), 7,23 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H, Ar- H), 5,09 (s, 1H, CH), 3,00-2,93 (m, 1H, CH), 2,91 (dd, J

= 13,0, 6,7 Hz, 1H, CH₂), 2,76 (dd, J = 13,0, 6,2 Hz, 1H, CH₂), 1,66 (sa, 1H, N-H), 1,20 (d, J = 6,2 Hz, 3H, CH₃) ppm. RMN-¹³C (125 MHz, DEPT, CDCl₃, 25 °C): δ = 144,5 (C), 143,8 (C), 139,5 (C), 129,4 (CH), 128,3 (CH), 128,3 (CH), 128,1 (CH), 127,2 (CH), 127,2 (CH), 126,8 (CH), 126,7 (CH), 126,0 (CH), 64,0 (CH), 51,7 (CH), 43,7 (CH₂), 20,4 (CH₃) ppm.

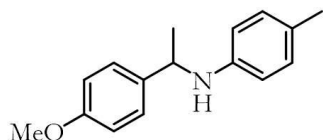
IV.5.16. 4-Metil-N-[2-(4-metoxifenil)etil]anilina 33a y 4-metil-N-[1-(4-metoxifenil)etil]anilina 33b:^[18, 23]

Se obtiene a través del procedimiento general A, partiendo de *p*-metoxifenilacetileno y *p*-toluidina. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, petróleo éter/EtOAc, 20:1) da lugar a los productos anti-Markovnikov **33a** (99 mg, 0,41 mmol, 41%) y Markovnikov **33b** (98 mg, 0,41 mmol, 41%) como aceites incoloros.



Compuesto 33a: R_f = 0,07 (petróleo éter/EtOAc, 20:1).

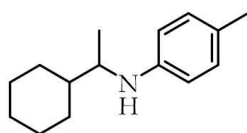
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar-H), 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar-H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H, Ar-H), 6,54 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar-H), 3,80 (s, 3H, O-CH₃), 3,55 (sa, 1H, N-H), 3,34 (t, J = 7,0 Hz, 2H, N-CH₂), 2,85 (t, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂), 2,24 (s, 3H, CH₃) ppm. RMN-¹³C (125 MHz, DEPT, CDCl₃, 25 °C): δ = 158,1 (C), 145,8 (C), 131,3 (C), 129,8 (CH), 129,7 (CH), 126,7 (C), 114,0 (CH), 113,2 (CH), 55,3 (CH₃), 45,6 (CH₂), 34,6 (CH₂), 20,4 (CH₃) ppm.



Compuesto 33b: R_f = 0,13 (petróleo éter/EtOAc, 20:1).

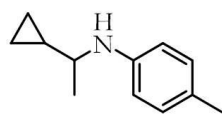
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 2H, Ar-H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H, Ar-H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H, Ar-H), 6,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H, Ar-H), 4,42 (q, J = 6,7 Hz, 1H, CH), 3,86 (sa, 1H, N-H), 3,78 (s, 3H, O-CH₃), 2,19 (s, 3H, CH₃), 1,48 (d, J = 6,7 Hz, 3H, CH₃) ppm. RMN-¹³C (125 MHz, DEPT, CDCl₃, 25 °C): δ = 158,4 (C), 145,1 (C), 137,4 (C), 129,6 (CH), 126,9 (CH), 126,3 (C), 113,9 (CH), 113,4 (CH), 55,2 (CH₃), 53,0 (CH), 25,0 (CH₃), 20,3 (CH₃) ppm.

IV.5.17. N-(1-Ciclohexiletil)-4-metilaniлина 34b:^[18]



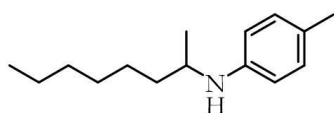
Se obtiene a través del procedimiento general A, partiendo de ciclohexilacetileno y *p*-toluidina. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, petróleo éter/MTBE, 30:1) da lugar al producto **34b** (202 mg, 0,93 mmol, 93%) como un aceite incoloro. R_f = 0,25 (petróleo éter/MTBE, 30:1). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 6,50 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 3,33 (sa, 1H, N-H), 3,33-3,25 (m, 1H, CH), 2,24 (s, 3H, CH₃), 1,88-1,64 (m, 5H, ciclohexil-H), 1,50-1,40 (m, 1H, ciclohexil-H), 1,31-0,96 (m, 5H, ciclohexil-H), 1,11 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH₃) ppm. RMN-¹³C (125 MHz, DEPT, CDCl₃, 25 °C): δ = 145,7 (C), 129,7 (CH), 125,7 (C), 113,2 (CH), 53,4 (CH), 43,0 (CH), 29,8 (CH₂), 28,4 (CH₂), 26,7 (CH₂), 26,5 (CH₂), 26,4 (CH₂), 20,3 (CH₃), 17,4 (CH₃) ppm.

IV.5.18. *N*-(1-Ciclopropiletil)-4-metilaniлина 35b:^[24]



Se obtiene a través del procedimiento general A, partiendo de ciclopropilacetileno y *p*-toluidina. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, petróleo éter/MTBE, 30:1) da lugar al producto **35b** (163 mg, 0,93 mmol, 93%) como un aceite incoloro. *R*_f = 0,15 (petróleo éter/MTBE, 30:1). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 6,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, Ar-*H*), 6,52 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, Ar-*H*), 3,51 (sa, 1H, N-*H*), 3,01-2,90 (m, 1H, CH), 2,23 (s, 3H, CH₃), 1,21 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, CH₃), 0,98-0,82 (m, 1H, ciclopropil-*H*), 0,56-0,42 (m, 2H, ciclopropil-*H*), 0,35-0,20 (m, 2H, ciclopropil-*H*) ppm. RMN-¹³C (125 MHz, DEPT, CDCl₃, 25 °C): δ = 145,5 (C), 129,7 (CH), 126,2 (C), 113,5 (CH), 52,9 (CH), 20,3 (CH), 20,2 (CH₃), 17,9 (CH₃), 3,1 (CH₂), 2,6 (CH₂) ppm.

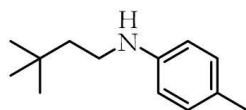
IV.5.19. 4-Metil-*N*-(1-metilheptil)aniлина 36b:^[25]



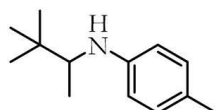
Se obtiene a través del procedimiento general A, partiendo de 1-octino y *p*-toluidina. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, petróleo éter/MTBE, 100:1) da lugar al producto **36b** (183 mg, 0,84 mmol, 84%) como un aceite amarillo. *R*_f = 0,07 (petróleo éter/MTBE, 200:1). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 6,98 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar-*H*), 6,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar-*H*), 3,48-3,36 (m, 1H, CH), 3,27 (sa, 1H, N-*H*), 2,23 (s, 3H, CH₃), 1,62-1,51 (m, 1H, CH₂), 1,46-1,23 (m, 9H, CH₂), 1,16 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, CH₃), 0,89 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, CH₃) ppm. RMN-¹³C (125 MHz, DEPT, CDCl₃, 25 °C): δ = 145,5 (C), 129,7 (CH), 126,0 (C), 113,4 (CH), 48,8 (CH), 37,3 (CH₂), 31,9 (CH₂), 29,4 (CH₂), 26,1 (CH₂), 22,6 (CH₂), 20,8 (CH₃), 20,3 (CH₃), 14,1 (CH₃) ppm.

IV.5.20. 4-Metil-*N*-(3,3-dimetilbutil)aniлина 37a y 4-metil-*N*-(1,2,2-trimetilpropil)aniлина 37b:^[24]

Se obtiene a través del procedimiento general A, partiendo de *tert*-butilacetileno y *p*-toluidina. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, petróleo éter/MTBE, 30:1) da lugar a los productos anti-Markovnikov **37a** (82 mg, 0,43 mmol, 43%) y Markovnikov **37b** (80 mg, 0,42 mmol, 42%) como aceites amarillos.



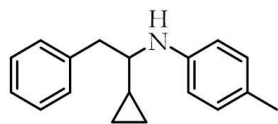
Compuesto 37a: *R*_f = 0,16 (petróleo éter/MTBE, 30:1). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, Ar-*H*), 6,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, Ar-*H*), 3,36 (sa, 1H, N-*H*), 3,15-3,06 (m, 2H, CH₂), 2,24 (s, 3H, CH₃), 1,57-1,48 (m, 2H, CH₂), 0,97 (s, 9H, CH₃) ppm. RMN-¹³C (125 MHz, DEPT, CDCl₃, 25 °C): δ = 146,3 (C), 129,7 (CH), 126,3 (C), 113,0 (CH), 43,6 (CH₂), 40,7 (CH₂), 29,9 (C), 29,6 (CH₃), 20,3 (CH₃) ppm.



Compuesto 37b: *R*_f = 0,28 (petróleo éter/MTBE, 30:1). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 6,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, Ar-*H*),

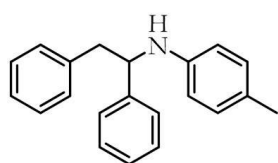
6,52 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, Ar- H), 3,24 (sa, 1H, N- H), 3,24-3,13 (m, 1H, CH), 2,23 (s, 3H, CH₃), 1,08 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, CH₃), 0,96 (s, 9H, CH₃) ppm. RMN-¹³C (125 MHz, DEPT, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 146,3$ (C), 129,7 (CH), 125,7 (C), 113,2 (CH), 57,7 (CH), 34,8 (C), 26,5 (CH₃), 20,2 (CH₃), 15,8 (CH₃) ppm.

IV.5.21. *N*-(1-Ciclopropil-2-feniletíl)-4-metilanilina 38a:^[25]



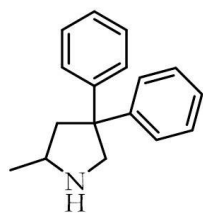
Se obtiene a través del procedimiento general A, partiendo de 2-ciclopropil-1-fenilacetileno^[16] y *p*-toluidina. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, petróleo éter/EtOAc, 20:1) da lugar al producto **38a** (186 mg, 0,78 mmol, 78%) como un aceite amarillo. $R_f = 0,30$ (petróleo éter/EtOAc, 20:1). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 7,32$ -7,24 (m, 2H, Ar- H), 7,24-7,18 (m, 3H, Ar- H), 6,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, Ar- H), 6,53 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, Ar- H), 3,54 (sa, 1H, N- H), 3,09-2,97 (m, 1H, CH), 2,97-2,89 (m, 2H, CH₂), 2,24 (s, 3H, CH₃), 0,82-0,71 (m, 1H, ciclopropil- H), 0,53-0,38 (m, 2H, ciclopropil- H), 0,34-0,22 (m, 1H, ciclopropil- H), 0,21-0,10 (m, 1H, ciclopropil- H) ppm. RMN-¹³C (125 MHz, DEPT, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 145,4$ (C), 138,4 (C), 129,8 (CH), 129,7 (CH), 128,0 (CH), 126,3 (C), 126,1 (CH), 113,5 (CH), 58,3 (CH), 40,5 (CH₂), 20,4 (CH₃), 15,7 (CH), 3,8 (CH₂), 3,0 (CH₂) ppm.

IV.5.22. *N*-(1,2-Difeniletíl)-4-metilanilina 39:^[25]



Se obtiene a través del procedimiento general A, partiendo de difenilacetileno y *p*-toluidina. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, petróleo éter/EtOAc, 20:1) da lugar al producto **39** (278 mg, 0,97 mmol, 97%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,31$ (petróleo éter/EtOAc, 20:1). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 7,43$ -7,22 (m, 8H, Ar- H), 7,16 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H, Ar- H), 6,89 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, Ar- H), 6,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, Ar- H), 4,59 (dd, $J = 8,3, 5,7$ Hz, 1H, CH), 4,03 (sa, 1H, N- H), 3,16 (dd, $J = 14,0, 5,7$ Hz, 1H, CH₂), 3,03 (dd, $J = 14,0, 8,3$ Hz, 1H, CH₂), 2,19 (s, 3H, CH₃) ppm. RMN-¹³C (125 MHz, DEPT, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 145,0$ (C), 143,6 (C), 137,7 (C), 129,5 (CH), 129,2 (CH), 128,5 (CH), 128,5 (CH), 127,0 (CH), 126,6 (C), 126,6 (CH), 126,4 (CH), 113,7 (CH), 59,4 (CH), 45,2 (CH₂), 20,3 (CH₃) ppm.

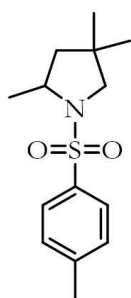
IV.5.23. 4,4-Difenil-2-metil-pirrolidina 41:^[26, 27]



Se obtiene a través del procedimiento general B, partiendo del aminoalqueno 2,2-difenilpent-4-enamina.^[13] La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, MTBE/7 N NH₃ en MeOH, 19:1) da lugar al producto **41** (195 mg, 0,82 mmol, 83%) como un aceite pegajoso ligeramente amarillo. $R_f = 0,31$ (MTBE/7 N NH₃ en MeOH, 19:1). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 7,30$ -7,17 (m, 8H, Ar- H), 7,16-7,11 (m, 2H, Ar- H), 3,64 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H, CH₂), 3,44 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H, CH₂), 3,38-3,30 (m, 1H, CH), 2,71 (dd, $J = 12,7, 6,6$ Hz, 1H, CH₂), 2,24 (sa, 1H, N- H), 2,01 (dd, $J =$

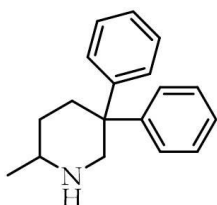
12,7, 9,1 Hz, 1H, CH₂), 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 3H, CH₃) ppm. RMN-¹³C (125 MHz, DEPT, CDCl₃, 25 °C): δ = 147,5 (C), 146,8 (C), 128,3 (CH), 128,3 (CH), 126,9 (CH), 126,9 (CH), 126,0 (CH), 126,0 (CH), 57,4 (CH₂), 57,0 (C), 53,0 (CH), 46,9 (CH₂), 21,9 (CH₃) ppm. RMN-¹H (400 MHz, C₆D₆, 25 °C): δ = 7,20-6,96 (m, 10H, Ar-H), 3,50 (d, J = 11,1 Hz, 1H, CH₂), 3,42 (d, J = 11,1 Hz, 1H, CH₂), 3,18 (m, 1H, CH), 2,39 (ddd, J = 12,6, 6,8, 0,8 Hz, 1H, CH₂), 1,82 (dd, J = 12,6, 8,5 Hz, 1H, CH₂), 1,40 (sa, 1H, N-H), 0,99 (d, J = 6,4 Hz, 3H, CH₃) ppm. RMN-¹³C (101 MHz, C₆D₆, 25 °C): δ = 148,4 (C), 147,9 (C), 128,6 (CH), 128,5 (CH), 127,5 (CH), 127,4 (CH), 126,2 (CH), 126,1 (CH), 58,7 (CH₂), 57,3 (C), 53,5 (CH), 47,4 (CH₂), 22,5 (CH₃) ppm.

IV.5.24. *N*-(*p*-Toluenesulfonil)-2,4,4-trimetil-pirrolidina 42:^[26]



Se obtiene a través del procedimiento general C, partiendo del aminoalqueno 2,2-dimetilpent-4-enamina.^[13] La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, petróleo éter/EtOAc, 10:1) da lugar al producto **42** (59 mg, 0,22 mmol, 22%) como un sólido ligeramente amarillo. R_f = 0,18 (petróleo éter/EtOAc, 10:1). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar-H), 3,68-3,61 (m, 1H, CH), 3,16 (d, J = 10,4 Hz, 1H, CH₂), 3,06 (dd, J = 10,3, 0,9 Hz, 1H, CH₂), 2,42 (s, 3H, Tol-CH₃), 1,72 (m, 1H, CH₂), 1,43-1,36 (m, 4H, CH₂/CH₃), 1,03 (s, 3H, CH₃), 0,55 (s, 3H, CH₃) ppm. RMN-¹³C (125 MHz, DEPT, CDCl₃, 25 °C): δ = 143,1 (C), 135,3 (C), 129,5 (CH), 127,4 (CH), 61,5 (CH₂), 55,9 (CH), 48,9 (CH₂), 37,1 (C), 26,6 (CH₃), 25,9 (CH₃), 22,7 (CH₃), 21,5 (CH₃) ppm.

IV.5.25. 5,5-Difenil-2-metil-piperidina 44:^[28]



Se obtiene a través del procedimiento general B, partiendo del aminoalqueno 2,2-difenilhex-5-enamina.^[13] La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, petróleo éter/MTBE, 1:2 con 3% 7 N NH₃ en MeOH) da lugar al producto **44** (88 mg, 0,35 mmol, 35%) como un aceite pegajoso ligeramente amarillo. R_f = 0,32 (petróleo éter/MTBE, 1:2 con 3% 7 N NH₃ en MeOH). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,37-7,31 (m, 2H, Ar-H), 7,31-7,24 (m, 2H, Ar-H), 7,19-7,10 (m, 3H, Ar-H), 7,09-7,00 (m, 3H, Ar-H), 3,84 (dd, J = 13,7, 3,1 Hz, 1H, CH₂), 3,04 (d, J = 13,7 Hz, 1H, CH₂), 2,74-2,67 (m, 1H, CH), 2,66-2,59 (m, 1H, CH₂), 2,14 (td, J = 13,4, 3,6 Hz, 1H, CH₂), 1,60-1,52 (m, 1H, CH₂), 1,43 (sa, 1H, N-H), 1,13-1,03 (m, 1H, CH₂), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3H, CH₃) ppm. RMN-¹³C (125 MHz, DEPT, CDCl₃, 25 °C): δ = 148,8 (C), 144,7 (C), 128,6 (CH), 128,2 (CH), 128,2 (CH), 126,4 (CH), 125,8 (CH), 125,7 (CH), 55,8 (CH₂), 52,3 (CH), 45,2 (C), 35,4 (CH₂), 31,4 (CH₂), 22,4 (CH₃) ppm.

IV.6. Descripción de las pruebas de cinética para la reacción de hidroaminación intermolecular

IV.6.1. Determinación de la rapidez de la reacción:

IV.6.1.A. Determinación del orden de reacción en la concentración del alquino:

Un tubo valvulado de RMN con cierre de teflón tipo Young se transfiere dentro de la caja seca y una vez allí, se carga con el catalizador **6** (5 mg, 0,01 mmol, 10% mol), tolueno- d_8 (250 μ L), *p*-toluidina (21 mg, 0,2 mmol, 0,4 M; 53 mg, 0,5 mmol, 1 M; 107 mg, 1,0 mmol, 2 M), 1-fenilpropino (12 mg, 0,1 mmol, 0,2 M), tolueno- d_8 (250 μ L) y TTMSO (1,30 μ L, $2,93 \cdot 10^{-3}$ mmol, $5,9 \cdot 10^{-3}$ M). El tubo de RMN se sella y la mezcla resultante se calienta dentro del espectrómetro Bruker AV400 a 60 °C, y con el comando multi_zgvd se programa para que cada diez minutos registre el espectro de RMN- 1H de la mezcla de reacción. La conversión para cada cierto tiempo de reacción se determina mediante integración de la señal de RMN- 1H de los productos de hidroaminación (isómeros imina anti-Markovnikov *Z*- y *E*-**40**, $\delta = 1,43$ (*E*) y 1,87 (*Z*) ppm) y de 1-fenilpropino ($\delta = 1,67$ ppm) frente a la de TTMSO ($\delta = 0,14$ ppm) la cual integra para 34 protones. La conversión viene dada por la siguiente fórmula:

$$\text{conversión (\%)} = \frac{I_{\text{imina } Z} + I_{\text{imina } E}}{I_{\text{imina } Z} + I_{\text{imina } E} + I_{1\text{-fenilpropino}}}$$

donde I = integral de la señal correspondiente; y de este modo, se puede calcular la desaparición de la concentración de 1-fenilpropino:

$$[1\text{-fenilpropino}](M) = [1\text{-fenilpropino}]_0 - ([1\text{-fenilpropino}]_0 \times \text{conversión})$$

IV.6.1.B. Determinación del orden de reacción en la concentración de la amina:

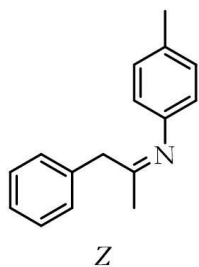
Un tubo valvulado de RMN con cierre de teflón tipo Young se transfiere dentro de la caja seca y una vez allí, se carga con el catalizador **6** (5 mg, 0,01 mmol, 10% mol), tolueno- d_8 (250 μ L), *p*-toluidina (11 mg, 0,1 mmol, 0,2 M), 1-fenilpropino (23 mg, 0,2 mmol, 0,4 M; 58 mg, 0,5 mmol, 1 M; 116 mg, 1,0 mmol, 2 M), tolueno- d_8 (250 μ L) y TTMSO (1,30 μ L, $2,93 \cdot 10^{-3}$ mmol, $5,9 \cdot 10^{-3}$ M). El tubo de RMN se sella y la mezcla resultante se calienta dentro del espectrómetro Bruker AV400 a 60 °C, y con el comando multi_zgvd se programa para que cada diez minutos registre el espectro de RMN- 1H de la mezcla de reacción. La conversión para cada cierto tiempo de reacción se determina mediante integración de la señal de RMN- 1H de los productos de hidroaminación (isómeros imina anti-Markovnikov *Z*- y *E*-**40**, $\delta = 3,49$ (*E*) y 3,23 (*Z*) ppm) y de *p*-toluidina ($\delta = 6,26$ ppm) frente a la de TTMSO ($\delta = 0,14$ ppm) la cual integra para 34 protones. La conversión viene dada por la siguiente fórmula:

$$\text{conversión (\%)} = \frac{I_{\text{imina } Z} + I_{\text{imina } E}}{I_{\text{imina } Z} + I_{\text{imina } E} + I_{p\text{-toluidina}}}$$

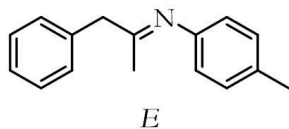
donde I = integral de la señal correspondiente; y de este modo, se puede calcular la desaparición de la concentración de *p*-toluidina:

$$[p - \text{toluidina}](M) = [p - \text{toluidina}]_0 - ([p - \text{toluidina}]_0 \times \text{conversión})$$

IV.6.2. Isómeros imina anti-Markovnikov Z- y E-40 identificados en los estudios cinéticos de la adición de *p*-toluidina a 1-fenilpropino catalizada por 10% mol del complejo 6:



Imina anti-Markovnikov *Z*-40 (producto de hidroaminación minoritario): RMN-¹H (400 MHz, tolueno-d₈, 25 °C): δ = 7,15-7,09 (m, 1H, Ar-H), 7,09-7,00 (m, 2H, Ar-H), 7,00-6,91 (m, 2H, Ar-H), 6,91-6,87 (m, 2H, Ar-H), 6,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 3,24 (s, 2H, CH₂), 2,12 (s, 3H, Tol-CH₃), 1,88 (s, 3H, CH₃) ppm. RMN-¹³C (100 MHz, DEPT, tolueno-d₈, 25 °C): δ = 168,0 (C), 149,4 (C), 137,5 (C), 132,2 (C), 129,8 (CH), 129,2 (CH), 128,8 (CH), 126,5 (CH), 119,7 (CH), 40,2 (CH₂), 25,6 (CH₃), 20,7 (Tol-CH₃) ppm. RMN-¹⁵N (40 MHz, tolueno-d₈, 25 °C): δ = 332 ppm.



Imina anti-Markovnikov *E*-40 (producto de hidroaminación mayoritario): RMN-¹H (400 MHz, tolueno-d₈, 25 °C): δ = 7,20-7,15 (m, 2H, Ar-H), 7,15-7,09 (m, 2H, Ar-H), 7,09-7,00 (m, 1H, Ar-H), 7,00-6,91 (m, 2H, Ar-H), 6,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 3,50 (s, 2H, CH₂), 2,11 (s, 3H, Tol-CH₃), 1,44 (s, 3H, CH₃) ppm. RMN-¹³C (100 MHz, DEPT, tolueno-d₈, 25 °C): δ = 169,2 (C), 149,6 (C), 137,9 (C), 132,2 (C), 129,6 (CH), 129,4 (CH), 128,8 (CH), 126,8 (CH), 119,7 (CH), 48,3 (CH₂), 20,7 (Tol-CH₃), 18,2 (CH₃) ppm. RMN-¹⁵N (40 MHz, tolueno-d₈, 25 °C): δ = 332 ppm.

IV.6.3. Reacción estequiométrica en proporción 1:1 del complejo 6 y *p*-toluidina. Identificación de la especie activa:

En un tubo de RMN valvulado con cierre de teflón tipo Young y en la caja seca, se disuelve el complejo **6** (30 mg, 0,058 mmol) en 500 μL de tolueno-d₈. Posteriormente, se añade sobre la disolución de color marrón un equivalente de *p*-toluidina (6 mg, 0,058 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 60 °C durante 24 horas y transcurrido dicho tiempo, se registra por RMN-¹H observándose una mezcla de complejos sin identificar y entre los que se encuentra el complejo de partida **6** sin reaccionar.

IV.7. Descripción de las pruebas de cinética para la reacción de hidroaminación intramolecular

IV.7.1. Determinación de la rapidez de la reacción en los complejos de zirconio neutro **3 y catiónico **22**:**

IV.7.1.A. Determinación del orden de reacción en la concentración del sustrato:

Un tubo valvulado de RMN con cierre de teflón tipo Young se transfiere dentro de la caja seca y una vez allí, se carga con una disolución del catalizador **3**^[3] (21 mg, 0,05 mmol, 100 mM) o **22**^[5] (23 mg, 0,025 mmol, 50 mM) en C₆D₆. Sobre ella, se adiciona una disolución del aminopenteno 2,2-difenilpent-4-enamina^[13] (59 mg, 0,25 mmol, 0,5 M; 89 mg, 0,38 mmol, 0,75 M; 101 mg, 0,43 mmol, 0,85 M; 118 mg, 0,50 mmol, 1 M) y mesitileno (7 mg, 7,73 µL, 0,0556 mmol) en C₆D₆. El volumen final de la mezcla de reacción es de 0,500 mL. El tubo de RMN se sella y la mezcla resultante se calienta dentro del espectrómetro Bruker AV400 a 80 (**3**) o 45 °C (**22**), y con el comando multi_zgvd se programa para que cada periodo de tiempo registre el espectro de RMN-¹H de la mezcla de reacción. La conversión para cada cierto tiempo de reacción se determina mediante integración de la señal de RMN-¹H del producto pirrolidina **41** (δ = 1,82 ppm) y del sustrato (δ = 5,80-5,50 ppm) frente a la de mesitileno (δ = 2,14 ppm) la cual integra para nueve protones. La conversión viene dada por la siguiente fórmula:

$$\text{conversión (\%)} = \frac{I_{\text{pirrolidina}}}{I_{\text{pirrolidina}} + I_{\text{sustrato}}}$$

donde I = integral de la señal correspondiente; y de este modo, se puede calcular la desaparición de la concentración del sustrato:

$$[\text{sustrato}](M) = [\text{sustrato}]_0 - ([\text{sustrato}]_0 \times \text{conversión})$$

Nota: El complejo catiónico **22**^[5] se genera “*in situ*” añadiendo 300 µL de C₆D₆ a 25 °C sobre una mezcla sólida del derivado neutro **3**^[3] y B(C₆F₅)₃^[8] en proporción molar 1:1.

IV.7.1.B. Determinación del orden de reacción en la concentración del catalizador:

Un tubo valvulado de RMN con cierre de teflón tipo Young se transfiere dentro de la caja seca y una vez allí, se carga con una disolución del catalizador **3**^[3] (11 mg, 0,025 mmol, 50 mM; 21 mg, 0,05 mmol, 100 mM; 32 mg, 0,075 mmol, 150 mM) o **22**^[5] (23 mg, 0,025 mmol, 50 mM; 35 mg, 0,038 mmol, 75 mM; 47 mg, 0,05 mmol, 100 mM) en C₆D₆. Sobre ella, se adiciona una disolución del aminopenteno 2,2-difenilpent-4-enamina^[13] (118 mg, 0,50 mmol, 1 M) y mesitileno (7 mg, 7,73 µL, 0,0556 mmol) en C₆D₆. El volumen final de la mezcla de reacción es de 0,500 mL. El tubo de RMN se sella y la mezcla resultante se calienta dentro del espectrómetro Bruker AV400 a 80 (**3**) o 45 °C (**22**), y con el comando multi_zgvd se programa para que cada periodo de tiempo registre el espectro de RMN-¹H de la mezcla de reacción. La conversión para cada cierto tiempo

de reacción se determina mediante integración de la señal de RMN-¹H del producto pirrolidina **41** ($\delta = 1,82$ ppm) y del sustrato aminoalqueno ($\delta = 5,80$ - $5,50$ ppm) frente a la de mesitileno ($\delta = 2,14$ ppm) la cual integra para nueve protones. La conversión así como también la determinación de la desaparición de la concentración del sustrato vienen dadas por las mismas fórmulas que en el apartado IV.7.1.A. Nota: El complejo catiónico **22**^[5] se genera “*in situ*” añadiendo 300 μ L de C₆D₆ a 25 °C sobre una mezcla sólida del derivado neutro **3**^[3] y B(C₆F₅)₃^[8] en proporción molar 1:1.

IV.7.2. Ecuación de Eyring-Polanyi: Determinación de los parámetros ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger :

IV.7.2.A. Complejos de zirconio neutro **3** y catiónico **22**:

Un tubo valvulado de RMN con cierre de teflón tipo Young se transfiere dentro de la caja seca y una vez allí, se carga con una disolución del catalizador **3**^[3] (32 mg, 0,075 mmol, 150 mM) o **22**^[5] (47 mg, 0,05 mmol, 100 mM) en C₆D₆. Sobre ella, se adiciona una disolución del aminopenteno 2,2-difenilpent-4-enamina^[13] (118 mg, 0,50 mmol, 1 M) y mesitileno (7 mg, 7,73 μ L, 0,0556 mmol) en C₆D₆. El volumen final de la mezcla de reacción es de 0,500 mL. El tubo de RMN se sella y la mezcla resultante se calienta dentro del espectrómetro Bruker AV400 a 60, 70 y 80 °C (**3**) o 40, 45 y 50 °C (**22**), y con el comando multi_zgvd se programa para que cada periodo de tiempo registre el espectro de RMN-¹H de la mezcla de reacción. La conversión para cada cierto tiempo de reacción se determina mediante integración de la señal de RMN-¹H del producto pirrolidina **41** ($\delta = 1,82$ ppm) y del sustrato aminoalqueno ($\delta = 5,80$ - $5,50$ ppm) frente a la de mesitileno ($\delta = 2,14$ ppm) la cual integra para nueve protones. La conversión así como también la determinación de la desaparición de la concentración del sustrato vienen dadas por las mismas fórmulas que en el apartado IV.7.1.A. Nota: El complejo catiónico **22**^[5] se genera “*in situ*” añadiendo 300 μ L de C₆D₆ a 25 °C sobre una mezcla sólida del derivado neutro **3**^[3] y B(C₆F₅)₃^[8] en proporción molar 1:1.

La ecuación de Eyring-Polanyi viene dada por la siguiente fórmula:

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}}$$

donde ΔG^\ddagger es la energía libre de activación, y por tanto, si se tiene en cuenta que $\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \cdot \Delta S^\ddagger$, la ecuación anterior se reescribe como:

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{\frac{\Delta S^\ddagger}{R}} e^{-\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}}$$

Para encontrar la forma lineal de la ecuación de Eyring-Polanyi se parte, por tanto, de:

$$\ln \frac{k}{T} = \ln \frac{k_B}{h} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \frac{\Delta H^\ddagger}{R} \frac{1}{T}$$

donde: k es la constante de velocidad de reacción observada y se obtiene de la pendiente al representar la gráfica de $\ln([S]/[S]_0)$ vs. tiempo teniendo en cuenta que para ambos

complejos la dependencia de la concentración del sustrato en la velocidad de reacción es de primer orden; T es la temperatura de la reacción (K); k_B es la constante de Boltzmann y tiene un valor de $1,38065 \cdot 10^{-23} \text{ J} \cdot \text{K}^{-1}$; h es la constante de Plank y tiene un valor de $6,62607 \cdot 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$; ΔS^\ddagger es la entropía de activación ($\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$); R es la constante de los gases ideales y tiene un valor de $8,31447 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$; ΔH^\ddagger es la entalpía de activación ($\text{J} \cdot \text{mol}^{-1}$).

La gráfica de $\ln(k/T)$ vs. $1/T$ (en K^{-1}) da una línea recta con pendiente $b = -\Delta H^\ddagger/R$ de la que se puede obtener el valor de la entalpía ΔH^\ddagger ($\Delta H^\ddagger = -b \cdot R$) y con ordenada en el origen $a = [\ln(k_B/T) + (\Delta S^\ddagger/R)]$ de la que se puede determinar el valor de la entropía ΔS^\ddagger ($\Delta S^\ddagger = [a - \ln(k_B/T)]/R$). Los valores obtenidos de ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger se pasan a las unidades $\text{Kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ y $\text{cal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$, respectivamente.

IV.7.2.B. Complejo de magnesio catiónico 49:

Un tubo valvulado de RMN con cierre de teflón tipo Young se transfiere dentro de la caja seca y una vez allí, se carga con una disolución del complejo neutro **47**^[6, 7] (5 mg, 0,010 mmol) en 300 μL de C_6D_6 . Sobre ella, se adiciona poco a poco $[\text{HNMe}_3][\text{BPh}_4]$ (4 mg, 0,010 mmol) y se sella el tubo de RMN. Fuera de la caja seca, se deja el tubo de RMN en el baño de ultrasonidos durante tres horas y de esta forma, se genera el derivado catiónico **49**^[6, 7] (8 mg, 0,010 mmol, 20 mM). Transcurrido ese tiempo, dentro de la caja se carga con una disolución del aminopenteno 2,2-difenilpent-4-enamina^[13] (118 mg, 0,50 mmol, 1 M) y mesitileno (7 mg, 7,73 μL , 0,0556 mmol) en C_6D_6 . El volumen final de la mezcla de reacción es de 0,500 mL. El tubo de RMN se sella y la mezcla resultante se calienta dentro del espectrómetro Bruker AV400 a 25, 40 y 50 °C, y con el comando multi_zgvd se programa para que cada periodo de tiempo registre el espectro de RMN- ^1H de la mezcla de reacción. La conversión para cada cierto tiempo de reacción se determina mediante integración de la señal de RMN- ^1H del producto pirrolidina **41** ($\delta = 1,82 \text{ ppm}$) y del sustrato aminoalqueno ($\delta = 5,80\text{-}5,50 \text{ ppm}$) frente a la de mesitileno ($\delta = 2,14 \text{ ppm}$) la cual integra para nueve protones. La conversión así como también la determinación de la desaparición de la concentración del sustrato vienen dadas por las mismas fórmulas que en el apartado IV.7.1.A.

El procedimiento para determinar los parámetros de entalpía y entropía de activación es el mismo que el explicado en el apartado IV.7.2.A. de este capítulo.

IV.7.3. Estudio de la inhibición del sustrato o del producto en la reacción de hidroaminación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por los complejos 3 y 22:

Un tubo valvulado de RMN con cierre de teflón tipo Young se transfiere dentro de la caja seca y una vez allí, se carga con una disolución del catalizador **3**^[3] (21 mg, 0,05 mmol, 100 mM) o **22**^[5] (23 mg, 0,025 mmol, 50 mM) en C_6D_6 . Sobre ella, se adiciona una disolución del aminopenteno 2,2-difenilpent-4-enamina^[13] (59 mg, 0,25 mmol, 0,5 M para **3**; 89 mg, 0,38 mmol, 0,75 M para **22**) y mesitileno (7 mg, 7,73 μL , 0,0556 mmol) en

C₆D₆. El volumen final de la mezcla de reacción es de 0,500 mL. El tubo de RMN se sella y la mezcla resultante se calienta dentro del espectrómetro Bruker AV400 a 80 (3) o 45 °C (22), y con el comando multi_zgvd se programa para que cada periodo de tiempo registre el espectro de RMN-¹H de la mezcla de reacción. La conversión para cada cierto tiempo de reacción se determina mediante integración de la señal de RMN-¹H del producto pirrolidina 41 (δ = 1,82 ppm) y del sustrato aminoalqueno (δ = 5,80-5,50 ppm) frente a la de mesitileno (δ = 2,14 ppm) la cual integra para nueve protones. La conversión así como también la determinación de la desaparición de la concentración del sustrato vienen dadas por las mismas fórmulas que en el apartado IV.7.1.A. Nota: El complejo catiónico 22^[5] se genera “*in situ*” añadiendo 300 µL de C₆D₆ a 25 °C sobre una mezcla sólida del derivado neutro 3^[3] y B(C₆F₅)₃^[8] en proporción molar 1:1.

Una vez que se consume todo el sustrato aminoalqueno de partida, dentro de la caja seca, se adiciona al tubo de RMN la segunda carga del sustrato (59 mg, 0,25 mmol, 0,5 M para 3; 89 mg, 0,38 mmol, 0,75 M para 22). El volumen final de la mezcla de reacción sigue siendo de 0,500 mL. El tubo de RMN se sella y la mezcla resultante se calienta dentro del espectrómetro Bruker AV400 a 80 (3) o 45 °C (22), realizando el mismo procedimiento anteriormente explicado. En este caso, la integral del producto (I_{pirrolidina}) para cada tiempo de reacción viene dada por la siguiente fórmula:

$$I_{\text{pirrolidina}} = I_{\text{pirrolidina total}} - I_{\text{pirrolidina inicial}}$$

donde I_{pirrolidina total} es la integral de la señal correspondiente al producto a un tiempo t y I_{pirrolidina inicial} es la integral de la señal correspondiente al producto a tiempo cero.

IV.7.4. Estudios mecanísticos. Reacciones estequiométricas entre los complejos 3, 22 y 49 y el sustrato 2,2-difenilpent-4-enamina:

IV.7.4.A. Complejo de zirconio neutro 3:

Un tubo valvulado de RMN con cierre de teflón tipo Young se transfiere dentro de la caja seca y una vez allí, se carga con una disolución del catalizador 3^[3] (21 mg, 0,05 mmol) en 250 µL de C₆D₆. Sobre ella, se adiciona una disolución del aminopenteno 2,2-difenilpent-4-enamina^[13] (12 mg, 0,05 mmol o 24 mg, 0,10 mmol) en 250 µL de C₆D₆. El tubo de RMN se sella y fuera de la caja seca, se deja a temperatura ambiente o se calienta en un baño de aceite termostatzado a diferentes temperaturas y la mezcla de reacción se va registrando por espectroscopía de RMN-¹H cada cierto tiempo.

Complejo [Zr{η⁵-C₅H₃-1,3-(SiMe₂(η¹-N^tBu))₂}(NHCH₂C(Ph)₂CH₂CHCH₂)] 50: RMN-¹H (C₆D₆) y RMN-¹³C (C₆D₆): Página 252; RMN-¹⁵N (C₆D₆): Página 252; RMN-²⁹Si (C₆D₆): Página 253.

Complejo [Zr{η⁵-C₅H₃-1,3-(SiMe₂(η¹-N^tBu))₂}(2-Me-4,4-Ph₂C₄H₅N)] 51: RMN-¹H (C₆D₆) y RMN-¹³C (C₆D₆): Página 255; RMN-¹⁵N (C₆D₆): Página 255; RMN-²⁹Si (C₆D₆): Página 256.

IV.7.4.B. Complejo de zirconio catiónico 22:

En la caja seca, se añade en un tubo de RMN con cierre de teflón tipo Young, una disolución del complejo **3**^[3] (11 mg, 0,025 mmol) en 300 μ L de C₆D₆. Sobre ella, se añade a temperatura ambiente y poco a poco B(C₆F₅)₃^[8] (13 mg, 0,025 mmol). De este modo, se genera “*in situ*” el complejo catiónico **22**^[5] (23 mg, 0,025 mmol). Sobre ella, se adiciona una disolución del aminopenteno 2,2-difenilpent-4-enamina^[13] (6 mg, 0,025 mmol) en 250 μ L de C₆D₆. El tubo de RMN se sella y la mezcla resultante se va registrando por espectroscopía de RMN-¹H cada cierto tiempo. Tras dejar la mezcla de reacción durante una hora a temperatura ambiente, se observa por RMN-¹H que se ha consumido todo el sustrato de partida.

IV.7.4.C. Complejo de magnesio catiónico 49:

Un tubo valvulado de RMN con cierre de teflón tipo Young se transfiere dentro de la caja seca y una vez allí, se carga con una disolución del complejo neutro **47**^[6, 7] (16 mg, 0,030 mmol) en 300 μ L de C₆D₆. Sobre ella, se adiciona poco a poco [HNMe₃][BPh₄] (11 mg, 0,030 mmol) y se sella el tubo de RMN. Fuera de la caja seca, se deja el tubo de RMN en el baño de ultrasonidos durante tres horas y de esta forma, se genera “*in situ*” el derivado catiónico **49**^[6, 7] (23 mg, 0,030 mmol). Transcurrido ese tiempo, dentro de la caja se carga con una disolución del aminopenteno 2,2-difenilpent-4-enamina^[13] (7 mg, 0,030 mmol o 14 mg, 0,060 mmol) en 200 μ L de C₆D₆. El tubo de RMN se sella y fuera de la caja seca, se deja a temperatura ambiente o se calienta en un baño de aceite termostatzado a diferentes temperaturas y se va registrando por espectroscopía de RMN-¹H cada cierto tiempo. Cuando la reacción se realiza en estequiometría 1:1, el sustrato de partida no se consume, incluso calentando la mezcla de reacción a 60 °C durante tres horas. Por el contrario, al realizar la reacción en proporción molar 1:2 (complejo:sustrato), tras dejar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante dos horas, se consume todo el sustrato aminoalqueno de partida.

IV.7.5. Reacción de hidroaminación intramolecular de 2,2-difenil-N-metilpent-4-en-1-amina catalizada por los complejos 3 y 22:

IV.7.5.A. Complejo de zirconio neutro 3:

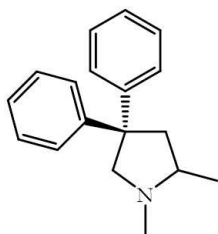
En la caja seca, se añade en un tubo de RMN con cierre de teflón tipo Young, una disolución del catalizador **3**^[3] (32 mg, 0,075 mmol, 15% mol) en C₆D₆. Sobre ella, se adiciona una disolución del aminopenteno secundario^[15] (125 mg, 0,50 mmol) y mesitileno (7 mg, 7,73 μ L, 0,0556 mmol) en C₆D₆. El volumen final de la mezcla de reacción es de 0,500 mL. Fuera de la caja seca y con el tubo de RMN cerrado, se calienta en un baño de aceite termostatzado a 150 °C. La conversión se determina mediante integración de la señal de RMN-¹H de los productos formados frente a la de mesitileno. Dado que [sustrato]₀/[mesitileno] = 3, la relación entre las señales del producto cíclico (que integran para un protón) y la de los grupos CH del mesitileno proporciona la

conversión. La conversión de la reacción de hidroaminación intramolecular a los dos y cinco días de calentar la mezcla de reacción es de aproximadamente 47% (8% de **52** y 39% de **53**) y 72% (17% de **52** y 55% de **53**), respectivamente.

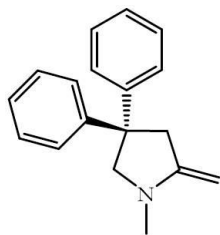
IV.7.5.B. Complejo de zirconio catiónico **22**:

En la caja seca, se añade en un tubo de RMN con cierre de teflón tipo Young, una disolución del complejo **3**^[3] (21 mg, 0,05 mmol, 10% mol) en 300 μ L de C_6D_6 . Sobre ella, se añade a temperatura ambiente y poco a poco $B(C_6F_5)_3$ ^[8] (28 mg, 0,05 mmol, 10% mol). De este modo, se genera “*in situ*” el derivado catiónico **22**^[5] (47 mg, 0,05 mmol, 10% mol). Posteriormente, se adiciona una disolución del aminopenteno secundario^[15] (125 mg, 0,50 mmol) y mesitileno (7 mg, 7,73 μ L, 0,0556 mmol) en C_6D_6 . El volumen final de la mezcla de reacción es de 0,500 mL. Fuera de la caja seca y con el tubo de RMN cerrado, se calienta en un baño de aceite termostatzado a 70 °C. La conversión se determina mediante integración de la señal de RMN-¹H de la pirrolidina formada frente a la de mesitileno. Dado que $[sustrato]_0/[mesitileno] = 3$, la relación entre las señales del producto cíclico (que integran para un protón) y la de los grupos CH del mesitileno proporciona la conversión. Así, tras calentar la mezcla de reacción a 70 °C durante 24 horas se forma el producto de hidroaminación **52** en un 100% de conversión.

IV.7.5.C. Productos pirrolidina **52** y **53** identificados en la reacción de hidroaminación intramolecular del aminoalqueno secundario:



4,4-Difenil-1,2-dimetil-pirrolidina **52**:^[29] RMN-¹H (400 MHz, C_6D_6 , 25 °C): δ = 7,42-7,34 (m, 2H, Ar-H), 7,16-7,06 (m, 8H, Ar-H), 3,61 (d, J = 9,4 Hz, 1H, CH_2), 2,70 (dd, J = 13,0, 8,4 Hz, 1H, CH_2), 2,66 (d, J = 9,4 Hz, 1H, CH_2), 2,32-2,19 (m, 1H, CH), 2,14 (s, 3H, N- CH_3), 2,04 (dd, J = 13,0, 8,4 Hz, 1H, CH_2), 1,00 (d, J = 6,0 Hz, 3H, CH_3) ppm. RMN-¹³C (100 MHz, DEPT, C_6D_6 , 25 °C): δ = 151,8 (C), 149,1 (C), 128,2 (CH), 127,9 (CH), 127,8 (CH), 127,6 (CH), 125,9 (CH), 125,5 (CH), 70,8 (CH_2), 61,7 (CH), 52,6 (C), 48,8 (CH_2), 39,9 (N- CH_3), 19,0 (CH_3) ppm. RMN-¹⁵N (40 MHz, C_6D_6 , 25 °C): δ = 54 ppm.



4,4-Difenil-1-metil-2-metiliden-pirrolidina **53**:^[29] RMN-¹H (400 MHz, C_6D_6 , 25 °C): δ = 7,42-6,91 (m, 10H, Ar-H), 3,84 (s, 1H, CH), 3,69 (s, 1H, CH), 3,39 (s, 2H, CH_2), 3,03 (s, 2H, CH_2), 2,40 (s, 3H, CH_3) ppm.

IV.7.6. Efecto isotópico cinético primario (KIE) con el complejo de magnesio **49**:

IV.7.6.A. Cálculo del efecto KIE:

Un tubo valvulado de RMN con cierre de teflón tipo Young se transfiere dentro de la caja seca y una vez allí, se carga con una disolución del complejo neutro **47**^[6, 7] (5 mg, 0,010 mmol, 20 mM) en 300 μ L de C_6D_6 . Sobre ella, se adiciona poco a poco

[HNMe₃][BPh₄] (4 mg, 0,010 mmol, 20 mM) y se sella el tubo de RMN. Fuera de la caja seca, se deja el tubo de RMN en el baño de ultrasonidos durante tres horas y de esta forma, se genera *“in situ”* el derivado catiónico **49**^[6, 7] (8 mg, 0,010 mmol, 20 mM). Transcurrido ese tiempo, dentro de la caja se carga con una disolución del aminopenteno 2,2-difenilpent-4-enamina^[13] sin deuterar (118 mg, 0,50 mmol, 1 M) o deuterado (120 mg, 0,50 mmol, 1 M) y mesitileno (7 mg, 7,73 µL, 0,0556 mmol) en C₆D₆. El volumen final de la mezcla de reacción es de 0,500 mL. El tubo de RMN se sella y la mezcla resultante se calienta dentro del espectrómetro Bruker AV400 a 40 °C, y con el comando multi_zgvd se programa para que cada 15 minutos registre el espectro de RMN-¹H de la mezcla de reacción. La conversión para cada cierto tiempo de reacción se determina mediante integración de la señal de RMN-¹H del producto pirrolidina **41** (δ = 1,82 ppm) y del sustrato aminoalqueno (δ = 5,80-5,50 ppm) frente a la de mesitileno (δ = 2,14 ppm) la cual integra para nueve protones. La conversión así como también la determinación de la desaparición de la concentración del sustrato vienen dadas por las mismas fórmulas que en el apartado IV.7.1.A.

Como la dependencia de la concentración del sustrato es de primer orden, se representa la gráfica de ln[S] (puesto que [S]₀ = 1 M) *v.s.* t para cada caso. Se toman los valores de las pendientes de las dos rectas, los cuales se tratan de las constantes de velocidad de reacción: $k_H = 3,7 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ y $k_D = 5 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1}$. El efecto KIE viene dado por la siguiente fórmula:

$$\frac{k_H}{k_D} = \frac{3,7 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}}{5 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}} = 7,4$$

IV.7.6.B. Deuteración del sustrato aminoalqueno 2,2-difenilpent-4-enamina:

En una ampolla de 25 mL que contiene un agitador magnético, se disuelven 4 mL aproximadamente del sustrato 2,2-difenilpent-4-enamina^[13] en 10 mL de tolueno y se añaden 2-3 mL de D₂O. La ampolla se sella y la mezcla resultante se calienta en un baño de aceite termostatzado a 90 °C hasta el día siguiente. Transcurrido ese tiempo, se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y la fase orgánica se transfiere a otra ampolla de 25 mL con agitador magnético. Una vez añadido 2-3 mL más de D₂O, la ampolla se sella y nuevamente se calienta a 90 °C durante 10 horas. Pasado ese tiempo, se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y la fase orgánica se transfiere a otra ampolla de 25 mL con agitador magnético, añadiendo 2-3 mL más de D₂O. Todo este ciclo se repite dos veces más y finalmente, se elimina el disolvente de la fase orgánica a presión reducida. Dentro de la caja seca, se añade C₆D₆ y la disolución se transfiere a un vial donde se almacena durante cuatro días con tamiz molecular de 4 Å previamente activado. Finalmente, la disolución se lleva a sequedad.

IV.8. Bibliografía

1. Cano, J.; Royo, P.; Lanfranchi, M.; Pellinghelli, M. A.; Tiripicchio, A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2495.
2. Cano, J.; Sudupe, M.; Royo, P.; Mosquera, M. E. G., *Organometallics* **2005**, 24, 2424.
3. Sudupe, M.; Cano, J.; Royo, P.; Mosquera, M. E. G.; Frutos, L. M.; Castaño, O., *Organometallics* **2010**, 29, 263.
4. Sudupe, M.; Cano, J.; Royo, P.; Herdtweck, E., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3074.
5. Cano, J.; Sudupe, M.; Royo, P., *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 4448.
6. Gallegos, C., *Tesis doctoral* **2015**, Universidad de Alcalá.
7. Gallegos, C.; Camacho, R.; Valiente, M.; Cuenca, T.; Cano, J., *Catal. Sci. Technol.* **2016**, 6, 5134.
8. Lancaster, S., <http://www.syntheticpages.org/pages/216>, 2003, 215.
9. Jutzi, P.; Redeker, T.; Neumann, B.; Stammler, H., *Organometallics* **1996**, 15, 4153.
10. Okazaki, M.; Iwata, M.; Tobita, H.; Ogino, H., *Dalton Trans.* **2003**, 1114.
11. Bailey, P. J.; Coxall, R. A.; Dick, C. H.; Fabre, S.; Henderson, L. C.; Herber, C.; Liddle, S. T.; Loroño-González, D.; Parkin, A.; Parsons, S., *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4820.
12. Barnett, N. D. R.; Clegg, W.; Horsburgh, L.; Lindsay, D. M.; Liu, Q. Y.; Mackenzie, F. M.; Mulvey, R. E.; Williard, P. G., *Chem. Commun.* **1996**, 2321.
13. Hong, S.; Tian, S.; Metz, M. V.; Marks, T. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14768.
14. Kim, J. Y.; Livinghouse, T., *Org. Lett.* **2005**, 7, 1737.
15. Knight, P. D.; Munslow, I.; O'Shaughnessy, P. N.; Scott, P., *Chem. Commun.* **2004**, 894.
16. Yang, C. Y.; Lin, M. S.; Liao, H. H.; Liu, R. S., *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2696.
17. Heutling, A.; Doye, S., *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1961.
18. Brahms, C.; Tholen, P.; Saak, W.; Doye, S., *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7583.
19. Bytschkov, I.; Doye, S., *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4411.
20. Esteruelas, M. A.; López, A. M.; Mateo, A. C.; Oñate, E., *Organometallics* **2005**, 24, 5084.
21. Hartung, C. G.; Breindl, C.; Tillack, A.; Beller, M., *Tetrahedron* **2000**, 56, 5157.
22. Takahashi, T.; Liu, Y. H.; Xi, C. J.; Huo, S. Q., *Chem. Commun.* **2001**, 31.
23. Castro, L. C. M.; Sortais, J. B.; Darcel, C., *Chem. Commun.* **2012**, 151.
24. Lühning, L. H.; Brahms, C.; Nimoth, J. P.; Schmidtman, M.; Doye, S., *ZAAC* **2015**, 641, 2071.
25. Heutling, A.; Pohlki, F.; Doye, S., *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 3059.

26. Janssen, T.; Severin, R.; Diekmann, M.; Friedemann, M.; Haase, D.; Saak, W.; Doye, S.; Beckhaus, R., *Organometallics* **2010**, 29, 1806.
27. Arrowsmith, M.; Crimmin, M. R.; Barrett, A. G. M.; Hill, M. S.; Kociok-Köhn, G.; Procopiou, P. A., *Organometallics* **2011**, 30, 1493.
28. Chong, E.; Qayyum, S.; Schafer, L. L.; Kempe, R., *Organometallics* **2013**, 32, 1858.
29. Majumder, S.; Odom, A. L., *Organometallics* **2008**, 27, 1174.

Capítulo 5. Conclusiones

Teniendo en cuenta los objetivos iniciales planteados en el capítulo de introducción general y a la vista de los resultados expuestos a lo largo de la Memoria de tesis se pueden elaborar las siguientes conclusiones del trabajo realizado:

1. La reactividad del derivado metilo disililamido-ciclopentadienilo de titanio **2** frente a las aminas empleadas en las reacciones de hidroaminación (*tert*-butilamina y 2,6-dimetilanilina) confirma las siguientes conclusiones:
 - a. Con un equivalente de la amina, se produce la apertura de uno de los puentes silil- η^1 -amido por aminólisis del enlace Ti-N. A continuación, se pueden producir dos vías para la síntesis de la especie imido intermedia: vía i) con un segundo equivalente de amina, se produce la aminólisis del enlace Ti-Me generando el derivado diamido de titanio, que sufriría posteriormente la α -abstracción intramolecular de la amina; vía ii) se produce la α -abstracción intramolecular de metano. La especie intermedia queda estabilizada por coordinación de una molécula dadora base de Lewis dando lugar a los complejos imido de titanio **4-9**.
 - b. Los compuestos **4** y **5**, al igual que los derivados **6** y **7**, existen en un equilibrio el cual se encuentra favorecido hacia la formación del complejo con un puente sililamido (**4** y **6**). La disminución de la temperatura y la presencia de un mayor número de equivalentes de amina en el medio de reacción favorecen la formación del complejo disililamino de titanio (**5** y **7**). El equilibrio entre los compuestos **4** y **5** queda confirmado por medio de la aplicación del experimento bidimensional NOESY, donde se observan picos de intercambio en los protones de los anillos ciclopentadienilo.
 - c. Las propiedades estéricas y electrónicas de la amina empleada juegan un papel importante en la formación de uno de los isómeros estructurales $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]\}\text{(NR)(NH}_2\text{R)}]$ como producto mayoritario. De este modo, los complejos **4** y **6** son análogos a los derivados **8** y **9**, respectivamente, considerando que contienen el mismo tipo de ligandos en el entorno del átomo de titanio, pero entre ellos existe una diferencia estructural importante que radica en la orientación del grupo imido, la cual ha quedado determinada por medio del experimento NOESY.
 - d. De todas las especies detectadas espectroscópicamente, únicamente ha sido posible aislar el complejo **6**.
2. La reactividad del derivado metilo disililamido-ciclopentadienilo de zirconio **3** frente a las aminas *tert*-butilamina y 2,6-dimetilanilina permite establecer las siguientes conclusiones:
 - a. Con un equivalente de la amina, se produce la apertura del puente silil- η^1 -amido por aminólisis de uno de los enlaces Zr-N, generando el complejo metil amido de

zirconio (**11** y **14**). El tratamiento con un segundo equivalente lleva a la aminólisis del enlace Zr-Me dando lugar a la formación del derivado diamido (**12** y **15**). El tratamiento térmico de una disolución de **12** produce la desprotonación del grupo silil *terc*-butilamino por parte de uno de los grupos zirconio *terc*-butilamido, generando la formación de **13** y *terc*-butilamina.

- b. Existe un proceso reversible entre los dos derivados de zirconio **12** y **13** dependiente de la temperatura de trabajo y como consecuencia de la presencia de amina en el medio de reacción. A temperatura ambiente, el compuesto **13** reacciona reversiblemente con la amina libre, en el medio, produciendo de nuevo la apertura de uno de los puentes y formando el derivado **12**.
 - c. Se observa un equilibrio similar entre los complejos **3** y **11** a temperatura ambiente, el cual depende sólo de la presencia de la amina en el medio.
 - d. Se ha conseguido sintetizar y aislar los compuestos más estables **12**, **13** y **15**. El estudio a nivel preparativo nos ha permitido, además, aislar un nuevo complejo **16** no detectado en el estudio espectroscópico preliminar, y del cual se ha conseguido obtener monocristales permitiendo realizar el estudio de su estructura molecular por difracción de rayos X y confirmar la formación de derivados amido de zirconio.
3. Si se compara la reactividad señalada en los dos apartados anteriores, se pueden establecer algunas diferencias del comportamiento químico que presenta el elemento cabecera del grupo 4 (titanio) frente al siguiente elemento de dicho grupo (zirconio). De este modo:
- a. Para titanio, se ha conseguido identificar y preparar derivados imido estabilizados por coordinación de un ligando amina neutro. La coordinación del entorno metálico se completa con un ligando ciclopentadienilo que presenta, además, un sustituyente sililamido también coordinado al centro de titanio (complejos **4**, **6**, **8** y **9**) o un ligando ciclopentadienilo y un ligando *terc*-butilamido (complejos **5** y **7**).
 - b. Para zirconio, no se ha conseguido obtener complejos imido, llegándose a preparar exclusivamente complejos amido. El átomo de zirconio se estabiliza por coordinación de un ligando ciclopentadienilo, completándose el entorno metálico con: i) un ligando metilo, un ligando sililamido y un ligando *terc*-butilamido o arilamido (complejos **11** y **14**, respectivamente); ii) un ligando sililamido y dos ligandos *terc*-butilamido o arilamido (complejos **12** y **15**, respectivamente); iii) dos ligandos sililamido y un ligando *terc*-butilamido o arilamido (complejos **13** y **16**, respectivamente); iv) un ligando sililamido, un ligando *terc*-butilamido y un ligando arilamido (complejo **17**, detectado espectroscópicamente).
 - c. Los derivados de titanio no nos han permitido llevar a cabo reacciones de transaminación, de forma limpia, que implicaran el intercambio de ligandos imido.

Por el contrario, para el caso de zirconio se han conseguido reacciones de intercambio de ligandos amido (transformación de **12** en **15**) a través de un proceso de transaminación.

4. La reactividad del complejo *tert*-butilimido de titanio **6** frente a diversas moléculas orgánicas insaturadas confirma las siguientes conclusiones:
 - a. La reacción estequiométrica de cicloadición [2+2] del complejo **6** y fenilacetileno permite identificar espectroscópicamente la formación de dos intermedios metalaciclos en una reacción de hidroaminación anti-Markovnikov **18** y **19**, los cuales difieren entre ellos en la disposición del grupo -N^tBu del ciclo (determinados a través de los experimentos bidimensionales NOESY y HMBC-¹³C{¹H}). Finalmente, sólo se observa la presencia del derivado **18**.
 - b. El tratamiento térmico (superior a 120 °C) de la mezcla de reacción del complejo **6** y del alquino (fenilacetileno y difenilacetileno) en proporción molar 1:1, conduce a la formación, en pequeña proporción, de los productos de hidroaminación imina y enamina procedentes de la reacción de hidroaminación intermolecular del alquino y *tert*-butilamina. La formación de estos productos sólo se justifica si se forma inicialmente el correspondiente derivado azatitanaciclobuteno (no detectado espectroscópicamente en la reacción con difenilacetileno), y su posterior protonación. En la reacción con fenilacetileno, estos hidrógenos pueden provenir del propio fenilacetileno (que contiene un hidrógeno ácido) o del grupo NH del fragmento sililamino, mientras que en la reacción con difenilacetileno sólo pueden provenir del grupo NH.
 - c. La reacción del complejo **6** y 2,6-dimetilfenilisocianuro en proporción molar 1:2 conduce inmediatamente a la formación del complejo carbodiimido **20**, como consecuencia de la inserción de una molécula de isocianuro en el enlace Ti=N^tBu y coordinación de otra molécula de isocianuro al centro metálico. El tratamiento térmico de la mezcla de reacción resultante conduce finalmente a la formación del complejo **21**, el cual presenta un sistema indol tetrasustituido novedoso unido al centro de titanio a través de los dos átomos de nitrógeno. En este caso, se ha producido la segunda inserción del isocianuro generando un ciclo de cuatro miembros, seguidamente de la activación de uno de los grupos arilo del ciclo y posterior reorganización.
 - d. Se ha conseguido el aislamiento de los monocristales de los complejos **18**, **20** y **21** pudiéndose realizar el estudio de sus estructuras moleculares por difracción de rayos X.

Las conclusiones recogidas en los apartados a-d, observándose que tienen lugar reacciones de cicloadición [2+2] y de inserción propias de la química de los complejos imido, permiten avalar la generación de derivados imido de titanio **4-9**.

Además, el apartado b muestra la especial actividad que estos complejos van a manifestar en los procesos de hidroaminación, cuando se estudie su reactividad en estos procesos, en condiciones más apropiadas como implican la presencia de amina libre. Por otro lado, este comportamiento también anticipa indicios sobre la naturaleza de la especie activa que se propondrá más adelante en el apartado 6.

5. Se ha realizado un estudio preliminar acerca del comportamiento catalítico de los complejos **3**, **6** y **22** en la reacción de hidroaminación intermolecular de un alquino interno (1-fenilpropino) y una amina aromática primaria (*p*-toluidina):
 - a. Todas las reacciones conducen a la formación del producto de adición anti-Markovnikov como regioisómero mayoritario.
 - b. El complejo imido de titanio **6** es con diferencia más reactivo y regioselectivo que los derivados de zirconio **3** y **22**. La reacción de hidroaminación/reducción catalizada por **6** tiene lugar con un rendimiento y una regioselectividad excelentes.
 - c. El complejo de zirconio catiónico **22** presenta una mayor actividad catalítica pero es menos selectivo que el derivado neutro **3**.
 - d. El aumento de temperatura, para **6**, mejora el rendimiento de los productos sin afectar a la regioselectividad del proceso, a diferencia de lo observado para el complejo de zirconio neutro **3**.
6. A raíz de la reactividad señalada en el apartado 5, se ha estudiado el comportamiento catalítico de **6** en la secuencia de reacción de hidroaminación/reducción de aril- y alquilalquinos internos y terminales con aminas alifáticas y aromáticas primarias:
 - a. El complejo de titanio **6** es un muy buen catalizador para la adición altamente regioselectiva de una variedad amplia de aril- y alquilaminas a 1-fenilpropino, siendo el producto de hidroaminación anti-Markovnikov, el regioisómero mayoritario (**23a-32a**). Sin embargo, no es activo en la secuencia de reacción de hidroaminación/reducción de 1-fenilpropino y *p*-trifluorometilanilina.
 - b. La regioselectividad de la reacción de hidroaminación de 1-fenilpropino disminuye considerablemente con el uso de alquilaminas estéricamente menos demandantes (bencilamina, *p*-trifluorometilbencilamina o *n*-butilamina).
 - c. El complejo **6** no cataliza la adición de *p*-toluidina a *o*-metilfenilacetileno. El proceso de hidroaminación de un arilalquino terminal rico en electrones (*p*-metoxifenilacetileno) con *p*-toluidina tiene lugar con buen rendimiento, pero no se observa buena regioselectividad (**33a/33b** = 50:50).
 - d. Cuando se usan alquilalquinos terminales como sustratos en la reacción de hidroaminación con *p*-toluidina, los productos de adición Markovnikov se forman preferencialmente con buenos rendimientos y buenas selectividades, excepto cuando se utiliza *tert*-butilacetileno (**37a/37b** = 50:50). Cuando se emplea como

- sustrato alquino, ciclopropilacetileno, la reacción transcurre hacia la formación única del producto de adición Markovnikov **35b**.
- e. El proceso de hidroaminación/reducción del alquino interno 2-ciclopropil-1-fenilacetileno muestra un rendimiento modesto y una selectividad buena, con el producto de adición anti-Markovnikov **38a** como el regioisómero mayoritario. Comparando la actividad y regioselectividad de los procesos de hidroaminación de 1-fenilpropino y 2-ciclopropil-1-fenilacetileno con *p*-toluidina catalizados por el complejo **6**, se puede observar que ambos términos disminuyen al aumentar el tamaño del sustituyente alquilo procedente del alquino ($R = \text{Me} > \text{C}_3\text{H}_5$).
 - f. La adición catalítica de *p*-toluidina a un alquino interno simétrico (difenilacetileno) conduce a la formación del producto **39** con muy buen rendimiento.
 - g. La velocidad de la reacción de hidroaminación de 1-fenilpropino con *p*-toluidina catalizada por **6** se podría indicar mediante la siguiente expresión: $v \approx k[\text{alquino}]^1[\text{amina}]^{-1}$. Se propone que sigue un mecanismo de cicloadición [2+2] en el cual la especie activa es un complejo imido, generado a partir de una reacción de transaminación del complejo **6** con la amina empleada en el proceso de hidroaminación. Además, el paso de la cicloadición [2+2] es el determinante de la velocidad de reacción y de la regioselectividad.
7. Se ha realizado un estudio preliminar acerca del comportamiento catalítico de los complejos **3**, **6** y **22** en la reacción de hidroaminación intramolecular de un aminoalqueno primario (2,2-difenilpent-4-enamina):
 - a. Únicamente el complejo catiónico **22** es activo a temperatura ambiente en la reacción de ciclación del aminoalqueno, por tanto, se trata del sistema catalítico más activo con respecto a los otros dos complejos estudiados.
 - b. El derivado de zirconio neutro **3**, a pesar de resultar ser menos reactivo que el análogo catiónico **22**, presenta una buena actividad catalítica.
 - c. El complejo de titanio **6** demuestra ser activo en la reacción de hidroaminación intramolecular, sin embargo, resulta ser menos reactivo que los derivados de zirconio **3** y **22**.
 8. Se ha estudiado la actividad catalítica del derivado de zirconio neutro **3** en los procesos de hidroaminación intramolecular de aminoalquenos terminales primarios:
 - a. Los resultados obtenidos en las reacciones de ciclación de aminoalquenos muestran que el efecto de Thorpe-Ingold ($R = \text{Ph} > \text{Me} \gg \text{H}$) y el crecimiento de la cadena alquílica de los aminoalquenos ($n = 1 > 2 \gg 3$) influyen negativamente en la actividad catalítica de **3** (a pesar de emplear condiciones de reacción drásticas).
 - b. El complejo **3** es quimioselectivo al no observarse la formación del producto de hidroaminoalquilación en las reacciones de ciclación de aminohexeno y

aminoheptenos, y únicamente tiene lugar la síntesis de los productos de hidroaminación **44**, **45** y **46**.

9. Los complejos **3** y **22** son activos en la reacción de ciclación del aminoalqueno secundario (2,2-difenil-N-metilpent-4-en-1-amina). El derivado catiónico **22** presenta mayor actividad catalítica que el análogo neutro **3** en la formación del producto pirrolidina **52**. A causa de la temperatura de reacción elevada requerida para **3**, se observa también la enamina **53**, consecuencia de la isomerización del enlace doble.
10. Los estudios cinéticos y mecanísticos realizados para la reacción de ciclación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por los complejos **3** y **22** nos permiten establecer las siguientes conclusiones:
 - a. La velocidad de reacción de hidroaminación para ambos complejos se podría indicar mediante la siguiente expresión: $v \approx k[\text{catalizador}]^1[\text{sustrato}]^1$. Además, se observa inhibición de la especie activa por parte de las moléculas de sustrato y producto, siendo mayor en el derivado catiónico **22**.
 - b. El análisis de Eyring del proceso de hidroaminación catalizado por **3** proporciona un valor de ΔH^\ddagger inferior ($\Delta H^\ddagger = 14 \text{ Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) y un valor de ΔS^\ddagger más negativo ($\Delta S^\ddagger = -30 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$) que los obtenidos para el análogo catiónico **22** ($\Delta H^\ddagger = 19 \text{ Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ y $\Delta S^\ddagger = -9 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$). Por tanto, los valores de $\Delta G^\ddagger(298 \text{ K})$ para los complejos **3** y **22** son 22,9 y 21,7 $\text{Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, respectivamente.
 - c. Según los estudios mecanísticos, los compuestos **3** y **22** requieren mínimo un equivalente de sustrato para inducir la reacción. En ambos complejos, la especie activa es un complejo amidoalqueno, pero el mecanismo de formación es diferente para cada complejo. Para el complejo **3**, se produce una reacción de protonólisis del enlace zirconio-metilo. Mientras que para el análogo catiónico **22**, se produce la coordinación de una molécula de aminoalqueno al centro metálico seguida de la migración selectiva del protón a uno de los puentes silil- η^1 -amido.
 - d. El ciclo catalítico propuesto para **3** puede estar constituido por dos pasos inserción/protonólisis con un estado de transición de cuatro centros. El paso determinante de la velocidad de reacción puede ser la inserción de la olefina en el enlace Zr-N o bien la protonólisis. Para ambos casos, se ha incorporado al centro metálico una molécula de aminoalqueno adicional.
 - e. Se propone un ciclo catalítico para **22**, en donde una vez generada la especie activa se pueden producir dos vías alternativas. El paso de la protonólisis es el determinante de la velocidad de reacción, bien en un mecanismo de dos etapas inserción/protonólisis (con un estado de transición de cuatro centros) o bien como parte de un proceso concertado de formación de los enlaces C-N/C-H y ruptura simultánea del enlace N-H (con un estado de transición multicéntrico).

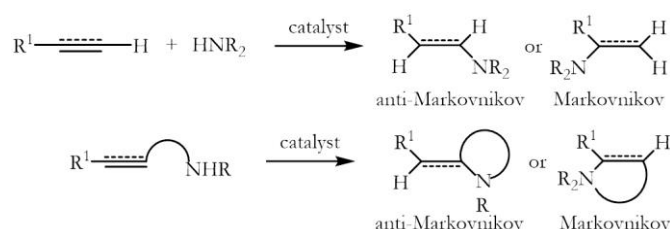
11. Estudios cinéticos preliminares realizados por el doctor Carlos Gallegos Gómez para la reacción de ciclación de 2,2-difenilpent-4-enamina catalizada por el complejo de magnesio catiónico **49** indican una dependencia de primer orden en la concentración del sustrato y, por tanto, diferente a la observada para los derivados neutros **47** y **48**, los cuales se observa en su lugar una dependencia de orden cero. A raíz de ello, se ha decidido completar los ensayos cinéticos y mecanísticos estableciendo las siguientes conclusiones:
- El análisis de Eyring del proceso de hidroaminación catalizado por **49** proporciona el parámetro ΔH^\ddagger (26 Kcal·mol⁻¹) que compensa el valor de ΔS^\ddagger ligeramente positivo (13 cal·mol⁻¹·K⁻¹). Por consiguiente, el valor de ΔG^\ddagger (298 K) es 22,1 Kcal·mol⁻¹.
 - El enlace N-H está implicado en la etapa limitante de la velocidad de reacción, obteniendo un valor de KIE(k_H/k_D) de 7,4.
 - Según los estudios mecanísticos, a diferencia de los derivados neutros **47** y **48**, el compuesto **49** requiere dos equivalentes o más de sustrato para inducir la reacción. La especie activa es un complejo amidoalqueno producido por la coordinación de dos moléculas de aminoalqueno al centro metálico, y posterior migración del protón al grupo sililamina.
 - Se propone un ciclo catalítico para **49**, similar al complejo de zirconio catiónico **22**, en donde, una vez generada la especie activa, se pueden producir dos vías alternativas. El paso de la protonólisis es el determinante de la velocidad de reacción, bien en un mecanismo de dos etapas inserción/protonólisis (con un estado de transición de cuatro centros) o bien como parte de un proceso concertado (con un estado de transición multicéntrico).

Chapter 6. Summary and conclusions

VI.1. Introduction

VI.1.1. Catalytic hydroamination: introduction and fundamentals:

The addition of an amine N-H bond across an unsaturated carbon-carbon linkage, the so-called hydroamination reaction, is a convenient synthetic methodology to form new C-N bonds with high atom economy starting from simple and cheap precursors.^[1-15] New nitrogen-containing compounds, such as amines,^[16, 17] enamines,^[18-20] and imines,^[21-24] can be obtained through the hydroamination reaction in an inter- and intramolecular fashion, and following anti-Markovnikov or Markovnikov regioselectivity when substrates with terminal or unsymmetrical unsaturated C-C bonds are used (Scheme 1).^[1-15] These classes of compounds are valuable and commercially important bulk chemicals, specialty chemicals, and pharmaceuticals.



Scheme 1: The hydroamination reaction in an inter- and intramolecular fashion.

This transformation, thermodynamically feasible under normal conditions, suffers from a high activation barrier due to electrostatic repulsions between the lone pair of the nucleophilic nitrogen atom and the π orbital of the electron-rich double bond.^[1-15, 25-30] Therefore, nonactivated C-C multiple bonds and nonactivated amines are inert to the addition and a certain activation for the substrates is required. It is important the use of metal complexes as catalysts hydroamination capable of decreasing the activation barrier.^[31] During the last 60 years, a wide variety of catalysts for the hydroamination reaction has been developed, based on rare earth metals (mainly lanthanides),^[32] transition metals^[33-39] and more recently, main group metals^[40-46] (although alkali metal catalysts have been known for a long time^[47]).

Moreover, there are two important aspects of the hydroamination reaction:^[1-15]

1. Intramolecular cyclizations are easier to achieve than the intermolecular variant, due to the disfavoured entropic nature of intermolecular reactions. Multiple efficient catalysts were reported for the intramolecular process, while the intermolecular reaction has been studied predominantly for alkynes in which the regioselectivity is a significant challenge.
2. The reactivity of the unsaturated fragment decreases in the order alkyne > allene ~ diene > vinyl arene >> unactivated alkene with the intermolecular hydroamination of simple alkenes representing the most difficult transformation.

On the other hand, due to the high potential of the hydroamination process for the synthesis of industrially important pharmaceuticals and other fine chemicals, a strong emphasis on the application of chiral catalysts in stereoselective processes is being given. The asymmetric hydroamination process remains challenging despite significant progress on asymmetric intramolecular reactions and the emergence of some initial reports on asymmetric intermolecular hydroamination.^[5, 6, 8, 13-15, 48-53]

VI.1.2. Catalytic hydroamination: mechanisms:

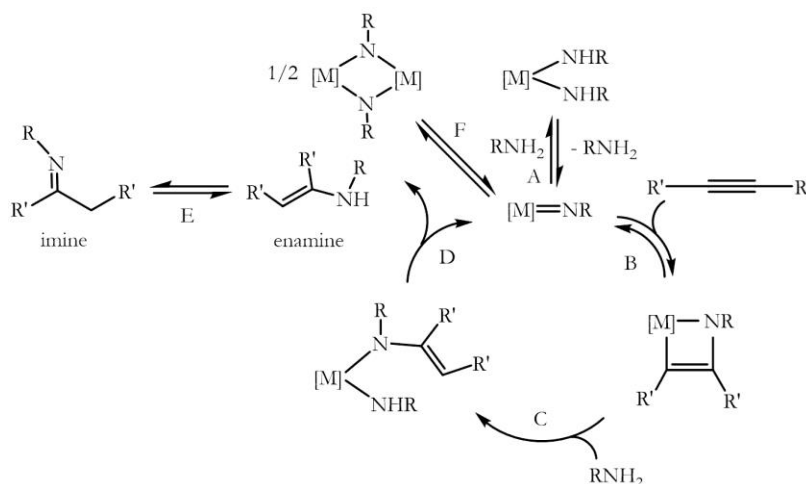
As previously mentioned, due to the high activation barrier in hydroamination reactions, running these transformations under mild conditions requires thus either C-C multiple bond activation through coordination to diminish the electron density or σ N-H bond activation to increase the nucleophilicity.^[1, 2, 4, 6, 8, 10-14] These modes of activation of the substrates have emerged according to the nature of the metal element involved in the catalytic cycle. Group 1-5 metal-based catalysts^[1, 2, 4, 6, 8, 10, 11, 13, 14] have been proposed to proceed by activation of the amine through a rapid protonolysis reaction, leading to the formation of a metal amido (or imido) complex that will further react through a σ -insertive, non-insertive, or $[2\pi+2\pi]$ mechanism to subsequently deliver the hydroamination product. The metals involved in this process are in the d^0 state.

VI.1.2.A. Hydroamination by [2+2]-cycloaddition of unsaturated molecules across metal imido complexes:

This pathway has been commonly accepted for the group 4 metal-catalysed hydroamination of alkynes and allenes, and it has been demonstrated that this reaction proceeds through a metal imido complex which is believed to be the catalytically active species. This mechanism has been thoroughly investigated in kinetic and mechanistic^[54-59] studies carried out by Bergman and Doye, as well as computational studies^[60, 61] performed by Bergman and Tobisch. Scheme 2 shows the general pathway of this reaction including the elementary steps, which are discussed below:

- A. The metal imido species is generated via reversible α -elimination of an amine from a bis(amido) precursor. This species can also be generated by an irreversible elimination of methane from a methyl amido precursor.
- B. This imido complex undergoes a reversible $[2+2]$ -cycloaddition with an alkyne to yield an azametallacyclobutene species. Isolation and characterisation of intermediate azacyclobutene species, which are catalytically competent themselves, are a strong support of the mechanism.^[54, 56, 62-64]
- C. The subsequent protonolysis by an amine to the azametallacyclobutene species leads to the enamido amido complex.
- D. The α -elimination of the enamine hydroamination product regenerates the catalytically active species.

- E. The enamine is usually tautomerized resulting in the imine product.
- F. Depending on the steric demand of the imido ligand and the ancillary ligands, the imido species is also in equilibrium with an imido-bridged dimer, favoring the dimeric species with decreasing demand of the ancillary and imido ligands. Hence, many sterically less encumbered catalyst systems perform better with sterically demanding amines, and the rate of the reaction generally does not correlate linearly with the concentration of the catalyst.



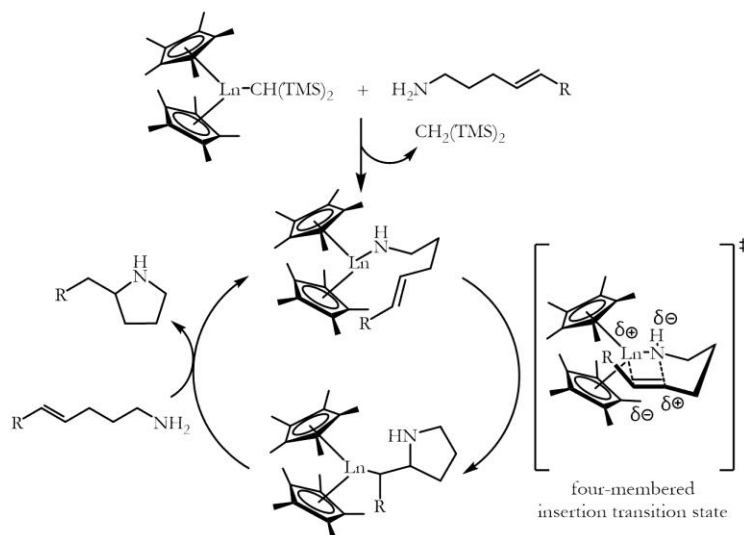
Scheme 2: General scheme for hydroamination of alkynes by [2+2]-cycloaddition mechanism.^[54-61]

The kinetic^[59] and theoretical^[60] analysis of the titanocene-catalysed hydroamination of alkynes is in agreement with slow protonation of the azametallacyclobutene in comparison to cycloreversion. These results agree with the first-order rate dependence on alkyne concentration and the rate dependence on amine and catalyst concentration is more complex. These findings are in contrast with the previously studied zirconocene catalyst system $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{NH}(2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3))_2]$,^[54] in which the first-order rate dependence on alkyne and catalyst precursor concentration, as well as inverse first-order rate dependence on amine concentration, suggested that the α -elimination of the amine to form the imido species is rate-determining and the protonation of the azametallacycle is rapid. This rate dependence was also proposed for bis(indenyl) catalyst system $[\text{Ind}_2\text{TiMe}_2]$,^[65] suggesting that the [2+2]-cycloaddition step is rate-determining.

A similar pathway was proposed for the intramolecular hydroamination of aminoalkenes. The fact that secondary amines do not undergo the hydroamination reaction with most group 4 metal catalysts was interpreted in terms of prohibited formation of the imido species, thus being supportive to the [2+2]-cycloaddition mechanism.^[66-68] However, an insertion mechanism, similar to the lanthanide-like mechanism (described in the section VI.1.2.B.), was proposed for neutral zirconium-based catalysts capable of performing reactions with both primary and secondary amines in intra- and intermolecular reactions,^[69-72] as well as cationic group 4 metal catalysts which are isoelectronic to neutral group 3 metal complexes.^[73-75]

VI.1.2.B. Hydroamination by insertion of unsaturated molecules across metal amido complexes:

The insertion pathway was proposed by Marks in rare earth metal-catalysed hydroamination of aminoalkenes (mainly lanthanides). This mechanism has been thoroughly investigated in experimental^[32, 76, 77] and theoretical^[78] studies (Scheme 3).



Scheme 3: Insertion mechanism for lanthanide metal-catalysed hydroamination of aminoalkenes.^[32, 76-78]

In this pathway, the catalytically active species is believed to be a metal amido complex, which is formed upon protonolysis of a metal-amido or alkyl bond. Then below, two key steps in the catalytic cycle take place: 1) the first step of the catalytic cycle involves the coordination of the alkene to the metal centre and the subsequent migratory insertion via four-membered transition state; and 2) finally, the protonolysis by a second amine to the aminoalkyl complex, that regenerates the catalytically active species and leads to the hydroamination product.

A mechanism similar to that of the rare earth metal complexes was proposed for the cyclization of aminoalkenes using catalysts based on alkali metals,^[79] alkaline earth metals,^[42, 80, 81] and aluminum,^[82] although much less kinetic and mechanistic data is available in these cases.

The common mechanism involves a rate-determining intramolecular insertion step with four-membered transition state (Figure 1A) and the following fast protonolysis, giving rise to a zero-order rate dependence on substrate concentration and first-order rate dependence on catalyst concentration.^[32, 76-78] A variation to this mechanistic proposal of stepwise insertion/protonolysis has been developed from DFT calculations, in which in this case the protonolysis is believed to be the rate-determining step, giving rise to a first-order rate dependence on substrate and catalyst concentration.^[83, 84] Moreover, a strong kinetic isotope effect (KIE) of α -N-H *vs.* N-D substitution on cyclization rate has been observed, which is indicative of a significant N-H linkage disruption in the transition state of the rate-determining step. Another plausible

explanation was proposed by Marks in rare earth metal-catalysed hydroamination of aminoalkenes. It is based on a concerted process, in which the insertion of the alkene into M-N bond via four-membered transition state and the partial protonolysis of the formed M-C linkage occur simultaneously (proton-assisted insertion mechanism, Figure 1B).^[77, 85, 86] An alternative concerted process insertion/protonolysis has been suggested by Sadow and co-workers for the magnesium-catalysed intramolecular hydroamination reaction.^[42] A concerted C-N and C-H bond formation and N-H linkage disruption was proposed via rate-determining six-membered transition state, giving rise to a first-order rate dependence on substrate and catalyst concentration (Figure 1C). In both pathways (Figures 1B and 1C), a large and negative ΔS^\ddagger value is expected, suggesting a highly ordered transition state.

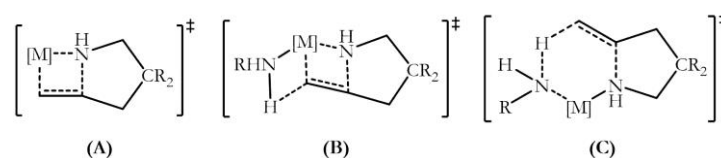


Figure 1: Transition states proposed for C-N bond formation in hydroamination of aminoalkenes.

An insertion pathway similar to that described in scheme 3 was proposed for intermolecular hydroamination, with insertion being less favourable.^[87] Intermolecular-intramolecular kinetic studies under comparable catalyst and temperature conditions indicate that the intramolecular hydroamination process is a thousand times faster than the intermolecular variant.

VI.1.3. Objectives:

In view of this background the following objectives were proposed:

1. Study of the reactivity of methyl 1,3-di(silylamido)cyclopentadienyl titanium and zirconium complexes with the amines used in hydroamination reactions, so as to get isolable active compounds in hydroamination reactions and some experimental evidences about the mechanism that these pre-catalytic species may follow.
2. Study of the behaviour of titanium and zirconium constrained geometry complexes as catalysts in intermolecular hydroamination processes of a large variety of alkynes with a wide variety of primary alkyl and arylamines. Moreover, the regioselectivity in these reactions will be investigated.
3. Study of the behaviour of these complexes as catalysts in the intramolecular hydroamination reaction of aminoalkenes.
4. To undertake the kinetic study of the above processes (objectives 2 and 3) and determination of the mechanism for a better understanding of the catalysts behaviour.
5. To characterise all the compounds obtained (metal complexes and hydroamination products) in the achievement of the above objectives, both in solution and in solid state, applying the usual structural study techniques.

VI.2. Results and discussion

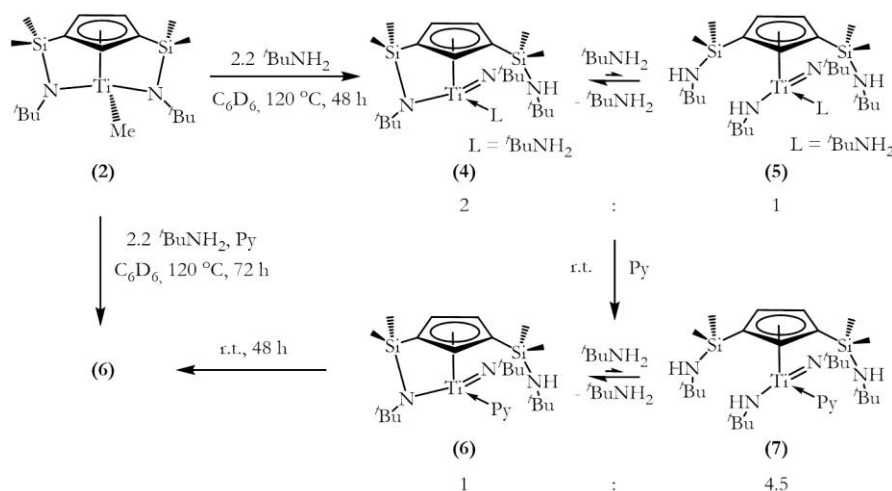
VI.2.1. Reactivity of double silyl- η^1 -amido-bridged methyl complexes with amines. Synthesis of catalytically active complexes in hydroamination reaction:

This section will describe the reactivity studies of titanium and zirconium complexes $[M\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]_2(\text{Me})\}]$ $M = \text{Ti}$ (**2**) and Zr (**3**), with *tert*-butylamine and 2,6-dimethylaniline. The starting products **2** and **3** were prepared following the synthetic route^[88-94] described by our research group starting from the neutral precursor $\text{C}_5\text{H}_4[\text{SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})]_2$ **1**.^[88] These reactivity tests have been carried out for the purpose of obtaining information on the hydroamination mechanism besides obtaining isolable active compounds in the hydroamination reaction.

VI.2.1.A. Reactivity study of complex **2** with *tert*-butylamine and 2,6-dimethylaniline:

a) Preliminary study:

The reactivity of titanium complex **2** with 2.2 equivalents of *tert*-butylamine has been initially conducted on a NMR tube and monitored by ^1H -NMR spectroscopy. The results are shown in the scheme 4.

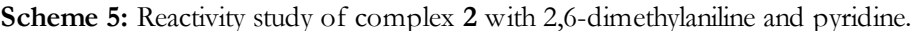


Scheme 4: Reactivity study of complex **2** with *tert*-butylamine and pyridine.

After heating the reaction mixture to 120°C during 48 hours, the ^1H -NMR spectrum shows the formation of two titanium imido complexes $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]\}(^t\text{Bu})(\text{NH}_2^t\text{Bu})]$ **4** and $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})]_2\}(^t\text{Bu})(\text{NH}_2^t\text{Bu})(\text{NH}^t\text{Bu})]$ **5**, where the first is in greater proportion (2:1 molar ratio). When pyridine is added at room temperature to the mixture of compounds **4** and **5**, the substitution of coordinated *tert*-butylamine to the metallic centre is immediately produced by pyridine; and thus, the formation of two complexes $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]\}(^t\text{Bu})(\text{Py})]$ **6** (which derives from complex **4**) and $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})]_2\}(^t\text{Bu})(\text{Py})(\text{NH}^t\text{Bu})]$ **7** (that comes from

Compounds **4** and **5**, like species **6** and **7**, exist in an equilibrium which is favoured towards the formation of the silyl- η^1 -amido-bridged complex (**4** and **6**). However, decreasing of the temperature and the presence of more equivalents of amine in the reaction mixture favour the formation of the disilylamino complex (**5** and **7**), thus affecting the relative ratio of the complexes in solution. The equilibrium between compounds **4** and **5** is confirmed by the application of 2D-NOESY experiment, in which exchange peaks are observed in the protons of the Cp rings. These peaks suggest that a chemical exchange reaction between complexes **4** and **5** occurs on the NMR time scale.

The spectroscopical behaviour of the titanium complex **2** with an arylamine such as 2,6-dimethylaniline has been also studied (Scheme 5).



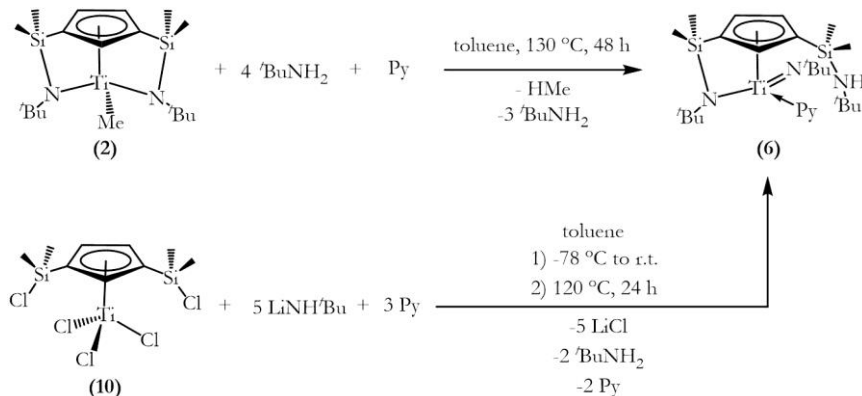
• • •
353

and the presence of the unreacted complex **2** in 3:1 molar ratio, respectively, and also the formation of other complexes which could not be identified. When the same reaction is carried out in the presence of pyridine at 120 °C for 72 hours, the formation of complex $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]\}(\text{NAr})(\text{Py})]$ **9** and other unidentified products is observed.

Complexes **4**, **6**, **8** and **9** belong to the C_1 symmetry group and have chirality due to the enantiotopic character of the Cp ring, as well as the asymmetry nature of the metal centre; thus it is possible to obtain enantiomers and diastereomers. Complexes **4** and **6** are analogous to species **8** and **9**, respectively, considering that they contain the same type of ligands in the titanium atom environment. However, among them there is an important structural difference that lies in the orientation of the imido group. The *tert*-butylimido group of complexes **4** and **6** is close to the C2 and C3 carbon atoms of the Cp ring, while the arylimido group of complexes **8** and **9** is oriented towards the C5 carbon atom of the ring. Therefore, the steric and electronic properties of the amine used could play an important role in the formation of one of the structural isomers as the major product. This orientation has been determined by 2D-NOESY experiment. On the other hand, disilylamino complexes **5** and **7** belong to the C_1 symmetry group but have only chirality due to the asymmetric environment of the metal centre; therefore, there is only one possibility of obtaining enantiomers.

6) Synthesis of the most stable titanium imido complexes:

Considering all the species detected by NMR spectroscopy in previous preliminary studies, it has been possible to isolate complex **6**, as a dark brown oil, by means of two alternative routes which are shown in scheme 6.



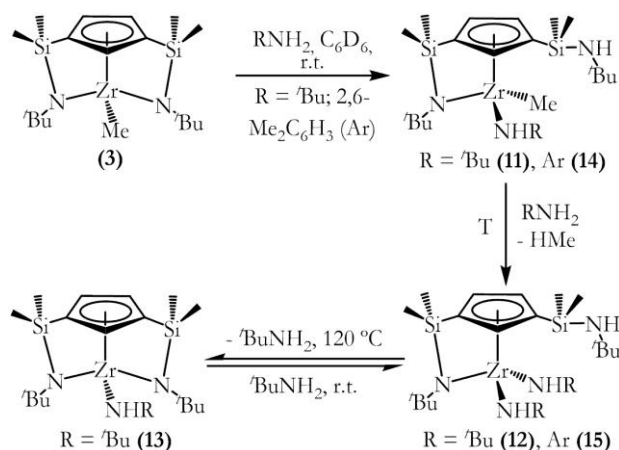
Scheme 6: Two synthetic routes of obtaining the titanium imido complex **6**.

VI.2.1.B. Reactivity study of complex **3** with *tert*-butylamine and 2,6-dimethylaniline:

a) Preliminary study:

The reactivity of the zirconium complex **3** with *tert*-butylamine and 2,6-dimethylaniline has been spectroscopically studied in a similar way to that described above for titanium compound **2**, following the course of the reaction by $^1\text{H-NMR}$. Scheme 7 shows the

results obtained in the reaction of **3** with amines. The addition of one equivalent of amine produces the opening of the silyl- η^1 -amido bridge by aminolysis of one Zr-N bond, yielding the zirconium methyl amido complex $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]\}\text{(Me)(NHR)}]$ ($\text{R} = {}^t\text{Bu}$ (**11**), Ar (**14**)). The subsequent aminolysis of the Zr-Me bond by a second amine leads to the bis(amido) complex $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})][\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]\}\text{(NHR)}_2]$ ($\text{R} = {}^t\text{Bu}$ (**12**), Ar (**15**)). The heat treatment of a solution of **12** results in the deprotonation of the *tert*-butylamino group by one of the *tert*-butylamido ligands, resulting in the formation of $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]_2\}\text{(NH}^t\text{Bu)}]$ **13** and *tert*-butylamine.



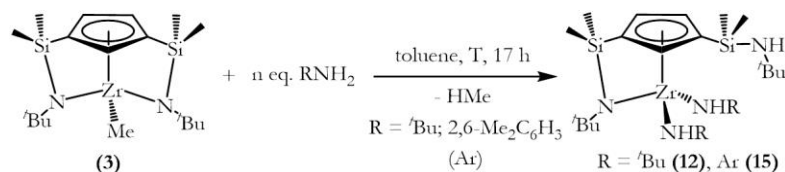
Scheme 7: Reactivity study of complex **3** with *tert*-butylamine and 2,6-dimethylaniline.

The different chemical behaviour observed in the reaction of complex **3** with *tert*-butylamine and arylamine can be summarised in the following conclusions:

- ✓ In the first step of the pathway, an equilibrium is observed between complexes **3** and **11** at room temperature, which depends only on the presence of the amine in the medium. On the other hand, the initial reaction of **3** with an equivalent of the arylamine allows us to observe, in the ^1H -NMR spectrum, the formation of complex **14** and the presence of unreacted complex **3**, this step being irreversible.
- ✓ In the last step, there is a reversible process between the two zirconium species **12** and **13** depending on the working temperature and as a consequence of the presence of amine in the reaction mixture. At room temperature, compound **13** reacts reversibly with the free amine to open one of the bridges again forming the complex **12**. On the other hand, when a second equivalent of arylamine is added, the process stops with the formation of the bis(amido) complex **15**, which in this case does not evolve to the amido compound analogous to **13** due to the effect of temperature.

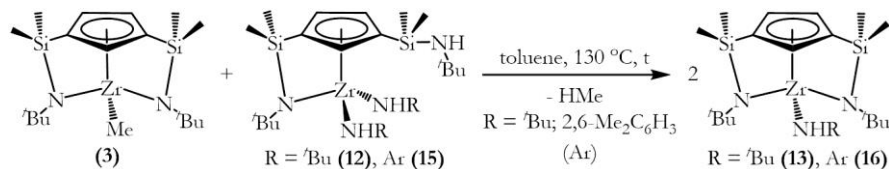
6) Synthesis of the most stable zirconium amido complexes:

Compounds **12**, **13** and **15** have been isolated as pure solids considering the results obtained in the previous preliminary studies. This preparatory study has also allowed us to isolate a new complex $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]_2\}(\text{NHAr})]$ **16** that was not previously detected in the spectroscopic study. The zirconium bis(amido) complexes **12** and **15** could be obtained by treating the double silyl- η^1 -amido-bridged methyl complex **3** with four or two equivalents of *tert*-butylamine or 2,6-dimethylaniline, respectively. The reactions have been performed in toluene at 60 °C (**12**) or 70 °C (**15**) for 17 hours as shown in scheme 8. Then complexes **12** and **15** have been isolated in high yields (82% for **12** and 87% for **15**) as an orange-yellow oil and orange-yellow solid, respectively.



Scheme 8: General synthetic route of zirconium bis(amido) complexes **12** and **15**.

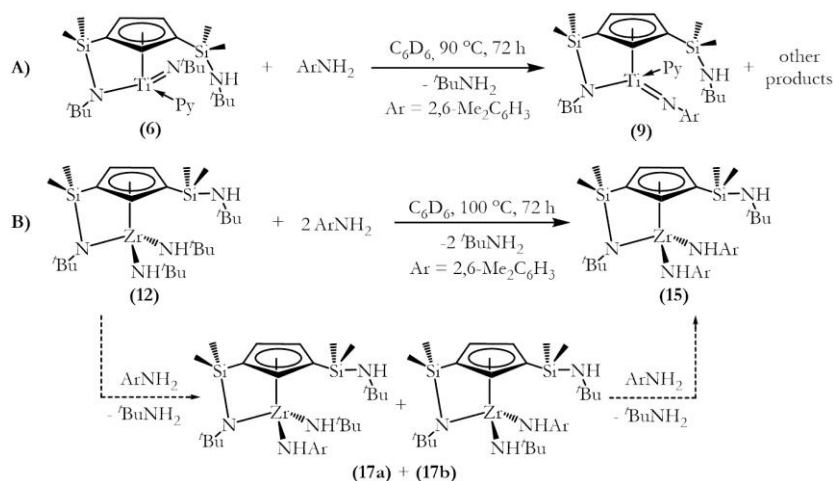
On the other hand, the synthetic route of zirconium amido complexes **13** and **16** is based on an intra and intermolecular nucleophilic attack reaction between methyl complex **3** and the bis(amido) complex **12** or **15** (previously isolated) in 1:1 molar ratio. Reactions have been performed in toluene at 130 °C for 24 (**13**) or 72 (**16**) hours as shown in scheme 9. Finally, complexes **13** and **16** have been isolated in high yields (88% for **13** and 90% for **16**) as a yellow solid and an orange solid, respectively.



Scheme 9: General synthetic route of zirconium amido complexes **13** and **16**.

VI.2.1.C. Transamination reactions:

In order to extend the reactivity study of these imido or amido complexes, once the titanium *tert*-butylimido complex **6** and zirconium bis(*tert*-butylamido) complex **12** have been isolated, the transamination reaction^[64, 102-107] with 2,6-dimethylaniline has been tried to obtain the titanium arylimido and zirconium bis(arylamido) complexes **9** and **15**, respectively. The synthesis has not worked cleanly with titanium complexes (Scheme 10A). However, in the case of zirconium derivatives, the exchange reactions of the amido ligand (transformation **12** to **15**) through a transamination process have worked properly (Scheme 10B), and the mixed zirconium bis(amido) intermediates **17(a and b)** have been spectroscopically identified.



Scheme 10: Transamination reactions using titanium imido (A) or zirconium amido (B) complexes.

VI.2.1.D. Structural characterisation of titanium imido 4-9 and zirconium amido 11-17 complexes:

The titanium imido complex **6** and zirconium amido complexes **12**, **13**, **15** and **16** have been isolated and characterised by elemental analysis and ^1H -, ^{13}C -, ^{29}Si - and ^{15}N -NMR spectroscopy. In addition, the zirconium arylamido complex **16** has been studied by X-ray diffraction (Figure 2) confirming its structure. However, the titanium **4**, **5**, **7-9** and zirconium complexes **11** and **14** have been detected and characterised by multinuclear NMR spectroscopy. Species **17a** and **17b** have been detected as reaction intermediates and characterised by ^1H -, ^{29}Si - and ^{15}N -NMR spectroscopy (the latter two techniques have been only applied for **17a**).

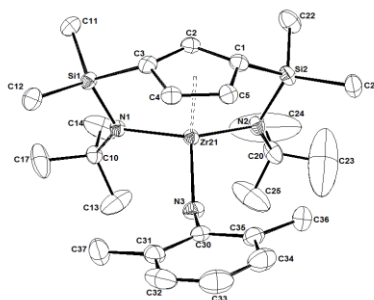


Figure 2: ORTEP plot of **16**.

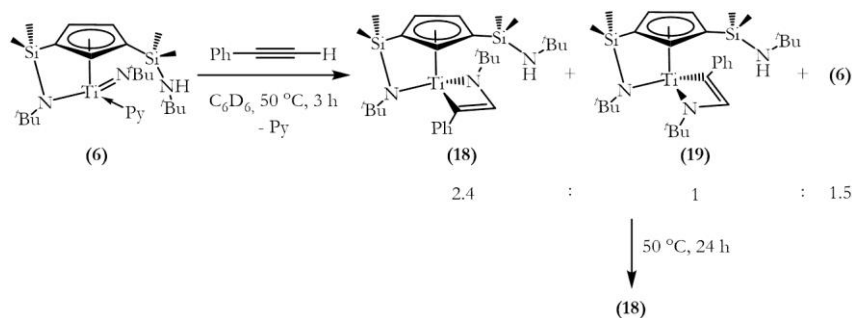
The X-ray structure of **16** shows that the nitrogen of titanium imido group presents sp hybridization with a linear environment. This fact is in agreement with the ^{15}N chemical shift of the imido group that appears around 410-420 ppm, and agrees with the chemical data observed in the literature.^[64, 108] On other hand, the nitrogen atom of zirconium amido ligand has a ^{15}N chemical shift similar to that obtained for the silylamido bridge group (160-200 ppm). The values of these chemical shifts allow us to propose that these nitrogen atoms present sp^2 hybridization, which is in accordance with the X-ray data of complex **16** ($\text{Zr21-N3-C30} = 136.3^\circ$).

VI.2.2. Reactivity study of the imido complex **6** against various unsaturated organic molecules:

The reactivity of titanium *tert*-butylimido complex **6** has been studied against various unsaturated organic molecules such as alkynes and heteroalkynes. These reactivity studies have been carried out in order to confirm the formation of the terminal imido fragment in complex **6**. In addition, the reactivity of **6** with alkynes will allow collecting some experimental evidences about the mechanism of the hydroamination reaction with our metal complexes.

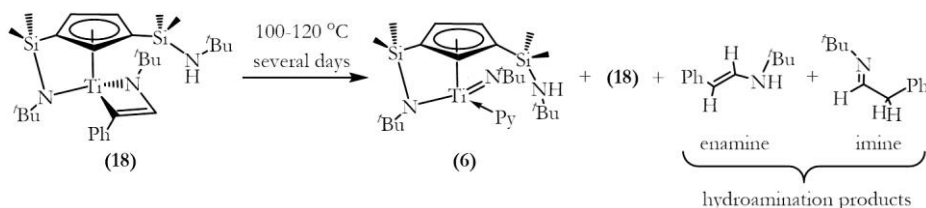
VI.2.2.A. Reactivity study of complex **6** with phenylacetylene:

The stoichiometric [2+2]-cycloaddition reaction^[54, 56, 58, 62, 64, 95, 96, 100, 103, 108-110] between complex **6** and phenylacetylene (Scheme 11), heated to 50 °C and after three hours, gives rise to two metallacyclic intermediates in an anti-Markovnikov hydroamination reaction **18** and **19**, which differ from each other in the arrangement of the -*N*^{*t*}Bu group of the cycle, and the starting complex **6** in 2.4:1:1.5 proportion, respectively. After 24 hours at the same temperature, only **18** is formed.



Scheme 11: Reactivity study of complex **6** with phenylacetylene in 1:1 molar ratio.

Increasing the temperature to 100-120 °C into a solution of **18** and maintaining for several days (Scheme 12), the starting compound **6** is formed again, besides a small amount of the imine and enamine anti-Markovnikov products. This observation corresponds to the hydroamination reaction of phenylacetylene with *tert*-butylamine.^[111]



Scheme 12: Reactivity study of complex **6** with phenylacetylene in 1:1 molar ratio: observation of the formation of hydroamination products.

The experimental data (mainly the NOESY and ¹³C{¹H}-HMBC two-dimensional experiments) allow us to observe that the final products have been obtained preferably through an anti-Markovnikov addition process rather than a Markovnikov addition process. This preference could be attributed to steric reasons: in the Markovnikov regioisomer the *tert*-butyl and phenyl bulky groups are very close and therefore sterically

more hindered.^[112] The 2D-NOESY experiment also shows that, in the metallacyclic compound **18**, the position of the -N^tBu group of the cycle is maintained with respect to the starting imido compound **6**, while in the azacyclobutene intermediate **19**, there is an inversion in the position of the -N^tBu group.

The azatitanacyclobutene compound **18** has been isolated as a dark brown oil in 77% yield by reacting complex **6** with phenylacetylene in toluene in 1:1 molar ratio at 50 °C for 24 hours. The metallacyclic compounds **18** and **19** have been identified and structurally characterised by elemental analysis (only for **18**) and ¹H-, ¹³C-, ²⁹Si- and ¹⁵N-NMR spectroscopy. The ¹H chemical shift of the CH group of the cycle appears around 9 ppm, which agrees with the ¹H chemical shift of other anti-Markovnikov regioisomers described in the literature.^[62, 103, 108] In addition, the characterisation of **18** has been completed with the structural study in solid state by X-ray diffraction using monocrystals obtained by dissolving the oil in *n*-hexane and cooling the solution to -20 °C. The X-ray data suggest that the C₆H₅C=CH-N^tBu moiety at **18** is better described as a η^3 rather than $\eta^2\pi$ ligand (Figure 3).^[103]

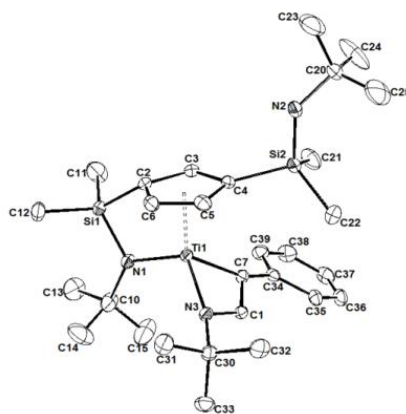
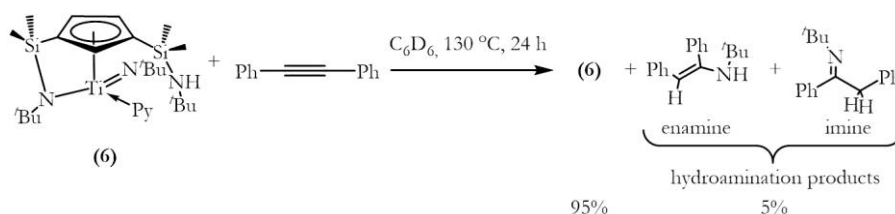


Figure 3: ORTEP plot of **18**.

VI.2.2.B. Reactivity study of complex **6** with diphenylacetylene:

The reaction of **6** and diphenylacetylene in a 1:1 molar ratio heated to 130 °C for 24 hours (Scheme 13), leads to the starting complex **6** (95%) and to the formation of the imine and enamine hydroamination products from the intermolecular hydroamination reaction between diphenylacetylene and *tert*-butylamine (5%).^[112]



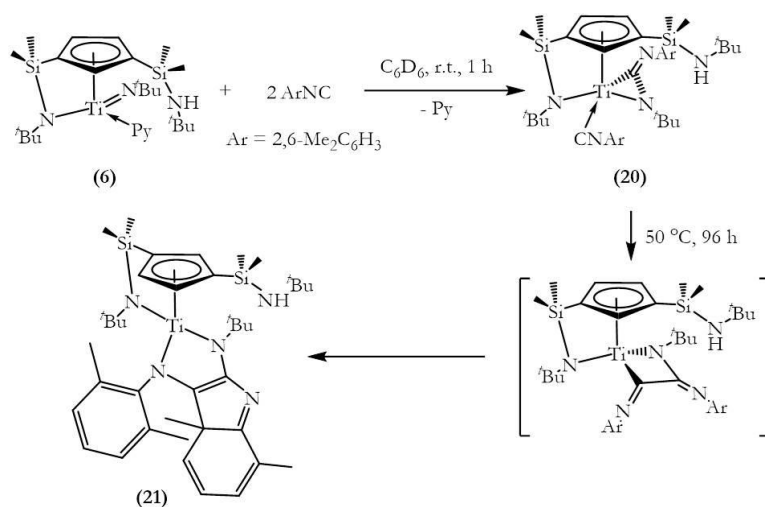
Scheme 13: Reactivity study of complex **6** with diphenylacetylene in 1:1 molar ratio.

The formation of these products (in the reaction of **6** with both alkynes) is only justified if the corresponding azatitanacyclobutene species (detected in the reaction with

phenylacetylene, but not in the reaction with diphenylacetylene) are initially formed and subsequently protonated. Under the conditions in which the reactions described in these sections are carried out, the question that arises is the origin of the hydrogens that cause the process of protonation. In the reaction with phenylacetylene, these hydrogens can come from the phenylacetylene itself (which contains an acid hydrogen) or from the NH group of the silylamino fragment, a substituent on the Cp ring of complex **6**. In the reaction with diphenylacetylene, they can only come from the NH group. The formation of the imine and the enamine in the reaction of **6** with both alkynes, shows the special activity of these complexes that will be manifested in the hydroamination processes (this process will have more appropriate conditions for the catalytic reaction because it implies the presence of free amine, necessary to complete the reaction). On the other hand, this behaviour also anticipates an indicator about the nature of the catalytically active species. This proposal is included in the next section (kinetic and mechanistic studies).

VI.2.2.C. Reactivity study of complex **6** with 2,6-dimethylphenylisocyanide:

The reaction of **6** with 2,6-dimethylphenylisocyanide in 1:2 molar ratio and at room temperature yields immediately the carbodiimido complex **20** (similar to that described by Bergman's group)^[56, 113] as a consequence of the insertion of an isocyanide molecule in the Ti=N^tBu bond and the fast coordination of another isocyanide molecule to the metal centre (Scheme 14).



Scheme 14: Reactivity study of complex **6** with 2,6-dimethylphenylisocyanide in 1:2 molar ratio.

The heat treatment of the resulting reaction mixture (50 °C for 96 hours) finally leads to the formation of the complex **21**, which is constituted by a novel tetrasubstituted indol moiety linked to the titanium centre through the two nitrogen atoms. The formation of this complex could be explained as follows: the second insertion of the isocyanide generates a four-member titanacyclic intermediate, similar to that described by Mountford,^[114] and immediately one of the aryl groups of the cycle is activated with subsequent reorganization. These insertion reactions are typical of the chemistry of terminal imido complexes.^[56, 113, 114]

Complexes **20** and **21** could be isolated as pure substances. The carbodiimido complex **20** has been isolated as a dark brown oil in 83% yield when has left to react at room temperature for one hour with a solution, in 500 μL of C_6D_6 , of a mixture of the starting imido complex **6** and arylisocyanide in 1:2 ratio. If instead of leaving it at room temperature, the reaction mixture (in toluene) has been heated to 50 $^\circ\text{C}$ for 96 hours, the complex **21** has been given as an oily solid with a very dark reddish colour in 89% yield.

Both complexes have been characterised by elemental analysis and multinuclear NMR spectroscopy. In addition, complexes **20** and **21** have been also characterised by X-ray diffraction studies. Appropriate monocrystals for both complexes have been obtained from the recrystallisation in *n*-hexane cooled to $-20\text{ }^\circ\text{C}$ (Figure 4) which permit to confirm their absolute configuration.

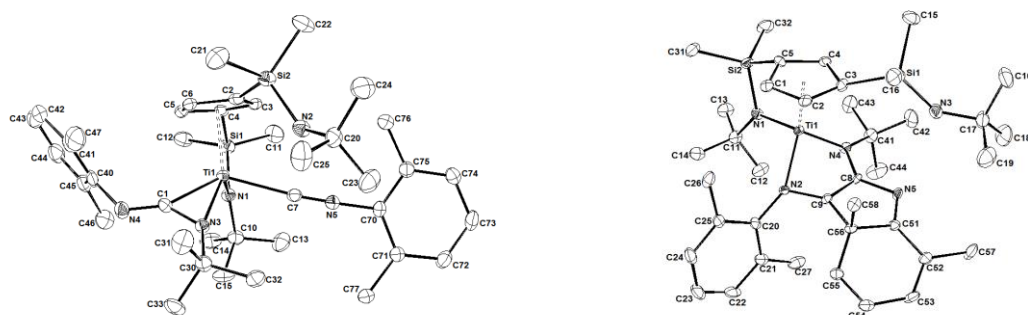


Figure 4: ORTEP plots of **20** (left) and **21** (right).

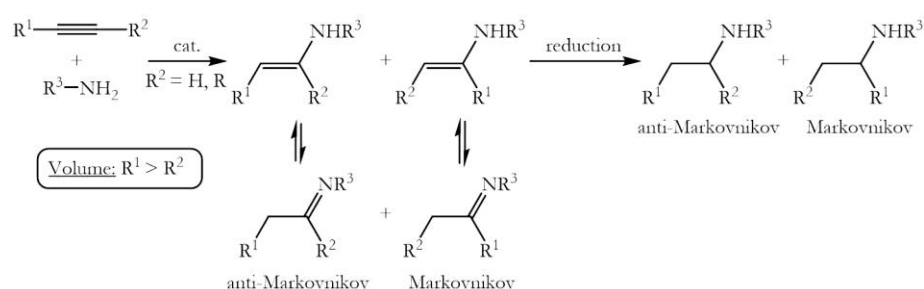
Some additional efforts have been made to study the reactivity of **6** with *tert*-butylisocyanide, but the reaction results in mixtures of final products that are neither isolated nor identified.

VI.2.3. Intermolecular hydroamination reaction of alkynes:

VI.2.3.A. *Reactivity and regioselectivity:*

Despite the relative difficulty in achieving intermolecular *versus* intramolecular hydroamination reaction due to the disfavoured entropic nature, multiple efficient catalysts have been studied for the intermolecular hydroamination process of alkynes, mainly based on group 4 metals. One of the main disadvantages of the use of group 4 metal-based catalysts in these hydroamination processes is the fact that it is mainly restricted to the use of primary amines.^[1-4, 7, 8, 10, 11, 15, 33-35] This is mainly due to the fact that most of these catalytic systems pass through a [2+2]-cycloaddition mechanism where the catalytically active species is a metal imido complex.^[8, 10, 11, 33, 54, 59, 60, 66, 67, 115-124] Despite this, neutral^[69-72] and cationic^[73, 74, 125-127] zirconium-based catalysts capable of performing reactions with both primary and secondary amines in intermolecular reactions have been reported recently. For these cases, an insertion mechanism, similar to the lanthanide-like mechanism has been proposed.^[77, 87]

The imine or enamine products obtained in these intermolecular hydroamination processes of alkynes are valuable synthetic intermediates, but their isolation and purification can be problematic, due to their susceptibility to the hydrolysis reaction. To facilitate determining reaction yields, quantitative hydrolysis or reduction with hydride sources is generally needed. When terminal alkynes or unsymmetrical internal alkyne substrates are used, the anti-Markovnikov and Markovnikov addition products can be obtained (Scheme 15), so that the appearance of various reaction products has a significant effect on this reaction. The regioselectivity is a very important factor to control since it implies a decrease in the yield of the desired product and also complicates the purification processes. This control can be achieved through catalyst development efforts.^[1-4, 7, 8, 10, 11, 15, 33-35]



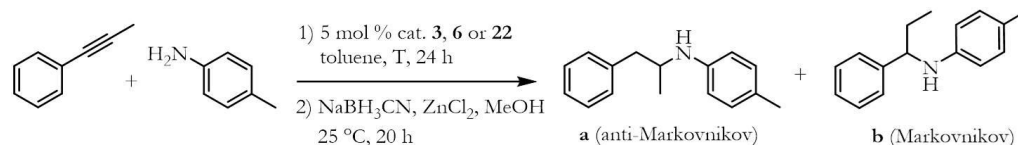
Scheme 15: Hydroamination/reduction reaction sequences showing the effect of the regioselectivity.

In this context, we have studied the activity and regioselectivity of titanium imido complex $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-[SiMe}_2(\text{N}^i\text{Bu})]\text{[SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^i\text{Bu})]\}(\text{N}^i\text{Bu})(\text{Py})]$ **6** and neutral and cationic zirconium double constrained geometry complexes $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-[SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^i\text{Bu})]\}_2(\text{Me})]$ **3**^[94] and $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-[SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^i\text{Bu})]\}_2][\text{MeB}(\text{C}_6\text{F}_5)_3]$ **22**^[93] as catalysts for the intermolecular hydroamination/reduction reaction sequence of 1-phenylpropyne with *p*-toluidine. The preliminary tests will allow establishing which of these complexes presents the best catalytic activity and regioselectivity and, in addition, the optimum reaction conditions in which these catalytic systems show the greatest reactivity and regioselectivity will be searched. It will also allow analyzing the effect of the reaction temperature on catalytic activity and regioselectivity.

Table 1 shows the results obtained in this preliminary study. All reactions lead to the formation of the anti-Markovnikov addition product as major regioisomer with the titanium complex **6** being by far more reactive and regioselective than the zirconium species **3** and **22** (Table 1, entries 3 and 4 *vs.* 1, 2 and 7), as expected and as described in the literature.^[1-4, 7, 8, 10, 11, 15, 33-35] The cationic zirconium complex **22** presents, at 105 °C, a higher catalytic activity but is less selective than the neutral counterpart **3** (Table 1, entries 1 *vs.* 7). The best results are obtained with **6** as catalyst in the hydroamination process. The reaction takes place not only with better yield but also with excellent regioselectivity (Table 1, entries 3 and 4), and these satisfactory results are comparable to those described for other titanium catalysts.^[65, 128-130] It is also observed that the increase in temperature

improves the yield of the products without affecting the regioselectivity, unlike that observed for the neutral zirconium complex **3** (Table 1, entries 1 and 2 *vs.* 3 and 4).

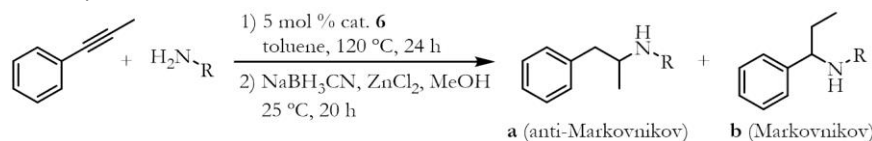
Table 1: Hydroamination/reduction reaction sequence with 1-phenylpropyne and *p*-toluidine performed with catalysts **3**, **6** and **22**.



| Entry | Catalyst | T, °C | Yield a + b, % ^a | Ratio ^c a/b |
|-------|-----------------------|-------|-----------------------------|------------------------|
| 1 | 3 | 105 | 8 | 92:8 |
| 2 | 3 | 120 | 31 | 89:11 |
| 3 | 6 | 105 | 73 | 99:1 |
| 4 | 6 | 120 | 91 | 99:1 |
| 5 | 22^b | 25 | - | - |
| 6 | 22^b | 60 | - | - |
| 7 | 22^b | 105 | 18 | 80:20 |

^a Reaction conditions: (1) 1-phenylpropyne (1.00 mmol), *p*-toluidine (1.1 mmol), catalyst **3**, **6** or **22** (0.05 mmol, 5 mol %), toluene (1 mL), 25–120 °C, 24 h; (2) NaBH₃CN (2.00 mmol), ZnCl₂ (1.00 mmol), MeOH (8 mL), 25 °C, 20 h; yields refer to isolated compounds; ^b the cationic complex **22** was generated “*in situ*” by the reaction of **3** and B(C₆F₅)₃ in 1:1 molar ratio, at room temperature and in 0.5 mL of toluene; ^c the ratio of **a**/**b** was determined by GC analysis prior to flash chromatography.

In view of these results obtained, the catalytic behaviour of **6** in the intermolecular hydroamination reaction of 1-phenylpropyne with aryl- and alkylamines has been investigated to determine how the steric and electronic factors of amine affect the activity and regioselectivity. The results obtained are shown in table 2 and illustrate that the titanium complex **6** is a very good catalyst for the highly regioselective addition of many aryl- and alkylamines to 1-phenylpropyne. When electron-donor methyl- or methoxy-substituted anilines are used as amine substrates (Table 2, entries 1–3) for the hydroamination/reduction sequence, the corresponding 2-phenylethylamine derivatives **23a**, **24a** and **25a** can be isolated in good yields (≥83%). The regioselectivity of amine addition to 1-phenylpropyne is ≥99:1, in favour of the anti-Markovnikov regioisomer (Table 2, entries 1 and 3), except for the substrate 2,4,6-trimethylaniline, for which a reduced regioselectivity is obtained (Table 2, entry 2). When an electron-withdrawing *ortho*-bromo substituent on the aniline system is used, the reaction leads to the formation of the anti-Markovnikov product **26a** with very good yield and good regioselectivity (Table 2, entry 5). However, complex **6** is not active when the substituent on the aniline system used for the sequence is located in the *para* position (*p*-trifluoromethyl, Table 2, entry 4).

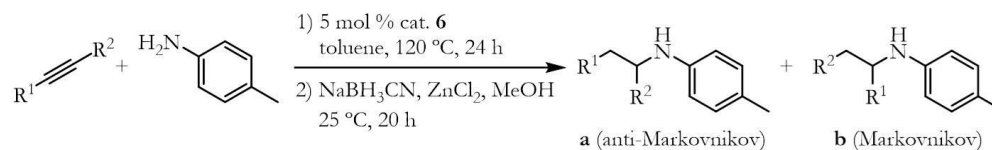
Table 2: Hydroamination/reduction reaction sequences with 1-phenylpropyne and primary amines performed with catalyst **6**.

| Entry | Amine (R) | Product ^a | Yield, ^b % | Ratio ^c a/b |
|-------|--|----------------------|-----------------------|------------------------|
| 1 | <i>p</i> -MeC ₆ H ₄ | 23a | 91 | 99:1 |
| 2 | 2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂ | 24a | 83 | 84:16 |
| 3 | <i>p</i> -OMeC ₆ H ₄ | 25a | 93 | >99:1 |
| 4 | <i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄ | - | - | - |
| 5 | <i>o</i> -BrC ₆ H ₄ | 26a | 95 | 97:3 |
| 6 | PhCH ₂ | 27a | 90 | 84:16 |
| 7 | (<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄)CH ₂ | 28a | 78 | 90:10 |
| 8 | Cy | 29a | 88 | 96:4 |
| 9 | ^{<i>i</i>} BuCH ₂ | 30a | 87 | 94:6 |
| 10 | ^{<i>n</i>} Bu | 31a | 65 | 77:22 |
| 11 | Ph ₂ CH | 32a | 92 | >99:1 |

^a Only the major regioisomer is presented; ^b reaction conditions: (1) 1-phenylpropyne (1.00 mmol), amine (1.1 mmol), catalyst **6** (0.05 mmol, 5 mol %), toluene (1 mL), 120 °C, 24 h; (2) NaBH₃CN (2.00 mmol), ZnCl₂ (1.00 mmol), MeOH (8 mL), 25 °C, 20 h; yields refer to isolated compounds; ^c the ratio of **a/b** was determined by GC analysis prior to flash chromatography.

On the other hand, various alkylamines (Table 2, entries 6-11) generally undergo the hydroamination/reduction sequence with good yields and regioselectivities, with the anti-Markovnikov addition product being the major regioisomer. However, according to the literature,^[65, 128] the regioselectivity of the hydroamination significantly decreases with decreasing steric bulk of the amine substrate. As a result, the use of sterically less demanding benzylamine, *p*-trifluoromethylbenzylamine or *n*-butylamine leads to lower regioselectivity (Table 2, entries 6, 7 and 10). Regarding these three substrates, it is also worth mentioning that the hydroamination does not require slow addition of the amine to the reaction mixture, which is essential for the corresponding [Ind₂TiMe₂]-catalysed hydroamination reactions.^[65] Among the sterically more demanding alkylamines, neopentylamine, cyclohexylamine and benzhydrylamine (Table 2, entries 8, 9 and 11), the latter substrate clearly gives the most promising result (Table 2, entry 11) because the obtained product **32a** (92% yield) represents an N-protected amphetamine, which can be easily deprotected under reductive conditions.^[131]

The reaction with **6** using *p*-toluidine and varying the electronic or steric nature of the alkynes has been also studied. The results obtained are shown in table 3.

Table 3: Hydroamination/reduction reaction sequences with alkynes and *p*-toluidine performed with catalyst **6**.

| Entry | R ¹ | R ² | Product ^a | Yield, ^b % | Ratio ^c a/b |
|-------|--|-------------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------|
| 1 | <i>p</i> -OMeC ₆ H ₄ | H | 33a and 33b | 82 | 50:50 |
| 2 | <i>o</i> -MeC ₆ H ₄ | H | - | - | - |
| 3 | Cy | H | 34b | 93 | 6:94 |
| 4 | C ₃ H ₅ | H | 35b | 93 | 0:100 |
| 5 | ⁿ Hex | H | 36b | 84 | 8:92 |
| 6 | ^t Bu | H | 37a and 37b | 85 | 50:50 |
| 7 | Ph | C ₃ H ₅ | 38a | 78 | 98:2 |
| 8 | Ph | Ph | 39 | 97 | - |

^a Only the major regioisomer is presented; ^b reaction conditions: (1) alkyne (1.00 mmol), *p*-toluidine (1.1 mmol), catalyst **6** (0.05 mmol, 5 mol %), toluene (1 mL), 120 °C, 24 h; (2) NaBH₃CN (2.00 mmol), ZnCl₂ (1.00 mmol), MeOH (8 mL), 25 °C, 20 h; yields refer to isolated compounds; ^c the ratio of **a/b** was determined by GC analysis prior to flash chromatography.

However, as can be seen, complex **6** is not capable of catalysing the addition reaction of *p*-toluidine to *o*-methylphenylacetylene (Table 3, entry 2), possibly due to the proximity of the methyl group in the *ortho* position to the alkyne moiety, making difficult the access of this substrate to the titanium centre. The hydroamination process of the electron-rich arylalkyne *p*-methoxyphenylacetylene takes place with good yield but a significantly reduced regioselectivity of only 50:50 is observed (Table 3, entry 1). Interestingly and in good agreement with reported results with other titanium catalysts,^[65, 112, 129, 130, 132-138] the regioselectivity of the hydroamination is reversed when alkylalkynes are used as substrates (Table 3, entries 3-6). In these cases, the Markovnikov addition products are formed preferentially, with good yields and selectivities, except when *tert*-butylacetylene is used for the hydroamination/reduction sequence (Table 3, entry 6). It should be noted that when cyclopropylacetylene is used as alkyne substrate, the reaction takes place towards the only formation of the Markovnikov product **35b** (Table 3, entry 4).

The hydroamination/reduction process of the internal alkyne 1-phenyl-2-cyclopropylacetylene shows a modest yield and good selectivity, with the anti-Markovnikov addition product **38a** as major regioisomer (Table 3, entry 7). Comparing the activity and regioselectivity of hydroamination processes of 1-phenylpropyne and 1-phenyl-2-cyclopropylacetylene with *p*-toluidine (Table 2, entry 1; Table 3, entry 7), a similar behaviour to that described for the bis(indenyl) complex [Ind₂TiMe₂]^[65] can be

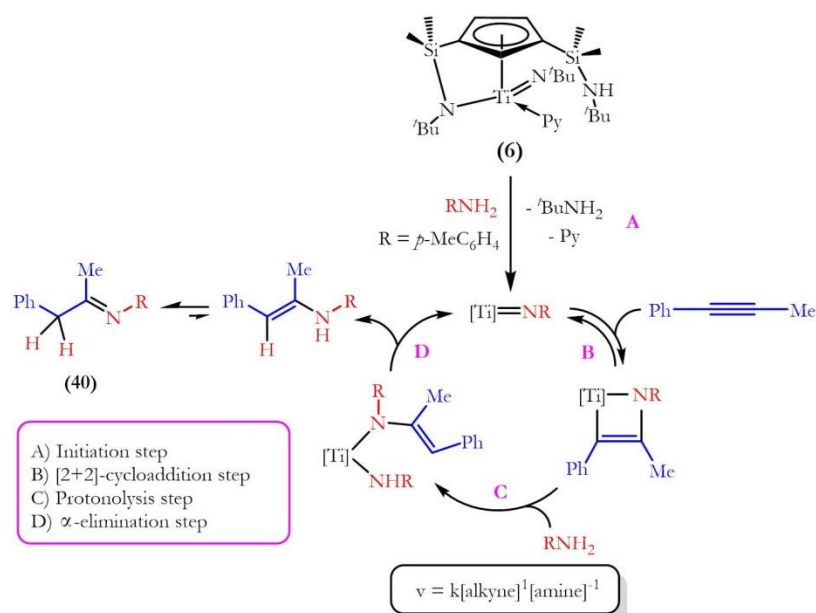
observed where both issues decrease with increasing size of the alkyl-substituted alkyne ($R = \text{Me} > \text{C}_3\text{H}_5$). Finally, and in order to complete the study of the behaviour of several alkynes, complex **6** has been used as catalyst for the hydroamination/reduction sequence of a less reactive internal alkyne, the symmetrical diphenylacetylene (Table 3, entry 8). In this case, product **39** is obtained in very good yield.

The hydroamination products, once isolated after separation of the crude from the reaction by flash chromatography, have been identified and characterised mainly by ^1H - and ^{13}C -NMR (^{19}F -NMR for **28a**). Products **23a**,^[128] **24a**,^[129] **25a**,^[139] **26a**,^[129] **27a**,^[128] **27b**,^[128] **31a**,^[140, 141] **31b**,^[140, 141] **32a**,^[129] **33a**,^[129] **33b**,^[142] **34b**,^[129] **35b**,^[130] **36b**,^[65] **37a**,^[130] **38a**^[65] and **39**^[65] that have already been reported in the literature have been characterised by ^1H - and ^{13}C -NMR and identified by comparison with the literature data. Meanwhile, for products **28a**, **29a**,^[111] **30a** and **37b**, which have not already been described in the literature, the characterisation by multinuclear NMR spectroscopy has been completed.

VI.2.3.B. Intermolecular hydroamination mechanism for titanium complex 6:

The knowledge of the mechanism that operates in the hydroamination process is important to introduce modifications that improve the activity and regioselectivity of the catalyst. In section VI.1.2., two possible pathways have been proposed for group 4 metal-based catalysts in hydroamination processes: [2+2]-cycloaddition^[8, 10, 11, 33, 54, 59, 60, 66, 67, 115-124] or insertion,^[8, 10, 11, 69-74, 125-127] which present a series of characteristics that differentiate. The analysis of each factor is decisive to choose the real reaction mechanism. It has been observed that the catalysts follow different kinetic behaviours according to the reaction mechanism, justifying the reactivity and regioselectivity found for the described catalytic system.

In this context, the set of experimental considerations obtained from kinetic and mechanistic studies and from sections VI.2.1. and VI.2.2. allows proposing conclusively that the hydroamination reactions performed with the titanium imido complex **6** take place through the [2+2]-cycloaddition mechanism shown in scheme 16. Similar proposals can be found in the bibliography provided by Bergman^[54-57] and Doye.^[59, 64, 65] The catalytically active species is believed to be a metal imido complex which is generated via transamination reaction^[64, 102-107] of an amine (*p*-toluidine) from the imido precursor **6** (Step A, Scheme 16). This imido complex undergoes a reversible [2+2]-cycloaddition with an alkyne (1-phenylpropyne) to yield an azatitanacyclobutene species (Step B, Scheme 16). Isolation and characterisation of the azacyclobutene intermediate species **18** (Figure 3, section VI.2.2.A.) are a strong support of the mechanism. The subsequent protonolysis by an amine, such as *p*-toluidine, to the azatitanacyclobutene species leads to the enamido amido intermediate (Step C, Scheme 16). Finally, the α -elimination of the enamine hydroamination product, which is usually tautomerized resulting in the imine product (**40**), regenerates the catalytically active species (Step D, Scheme 16).



Scheme 16: Catalytic cycle proposed for the *p*-toluidine addition to 1-phenylpropyne catalysed by **6**.

Kinetic studies performed for the hydroamination reaction of 1-phenylpropyne with *p*-toluidine catalysed by **6** have provided the first-order rate dependence on alkyne concentration, as well as inverse first-order rate dependence on amine concentration. These findings agree with the previously studied bis(indenyl) catalyst system $[\text{Ind}_2\text{TiMe}_2]$,^[65] in which the rate dependence suggested that the cycloreversion step is slower than the protonolysis step. Therefore, we propose that the [2+2]-cycloaddition step is rate-determining and also regioselectivity-determining.^[112]

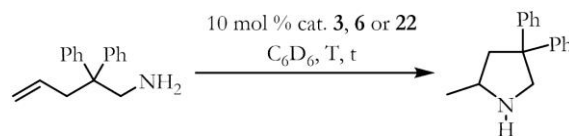
VI.2.4. Intramolecular hydroamination reaction of aminoalkenes:

VI.2.4.A. Activity and chemoselectivity:

Intramolecular hydroamination of aminoalkenes is by far the most intensively explored subfield of hydroamination, which is apparently determined by a relative accessibility of this transformation compared to the intermolecular reaction.^[1-14] Significant progress in catalyst design has been made during the last three decades, in particular rare earth and group 4 metals saw most development while group 1 and 2 catalysts started to emerge more recently.^[1, 2, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 14] Unlike intermolecular hydroamination, the intramolecular hydroamination processes described with catalytic systems based on rare earth metals and groups 1, 2 and 4 metals are regiospecific due to the ring closing process, thus generating Markovnikov addition products.

In this context, we have checked the activity of the same complexes used for intermolecular hydroamination reactions, as catalysts for the intramolecular hydroamination process of the primary *gem*-diphenyl-activated aminoalkene 2,2-diphenylpent-4-enamine.^[67, 70, 121, 123, 143-148] Reaction parameters like temperature and the catalysts nature have been studied. The results obtained in this preliminary study are shown in table 4.

Table 4: Preliminary study on a NMR tube scale for intramolecular hydroamination of 2,2-diphenylpent-4-enamine performed with catalysts **3**, **6** and **22**.



| Entry | Catalyst | T, °C | t, h | Conversion, ^a % |
|-------|-----------------------|-------|------|----------------------------|
| 1 | 3 | 25 | 24 | - |
| 2 | 3 | 80 | 24 | 95 |
| 3 | 3 | 80 | 48 | 99 |
| 4 | 3 | 100 | 8 | 97 |
| 5 | 3 | 100 | 24 | 99 |
| 6 | 6 | 25 | 24 | - |
| 7 | 6 | 100 | 24 | 84 |
| 8 | 22^b | 25 | 48 | 92 |
| 9 | 22^b | 40 | 12 | 86 |
| 10 | 22^b | 40 | 24 | 99 |
| 11 | 22^b | 50 | 8 | 99 |

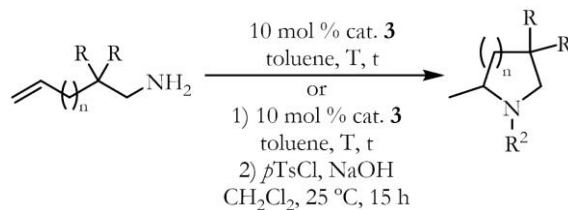
^a Reaction conditions: aminoalkene (0.5 mmol, 1M), catalyst **3**, **6** or **22** (0.05 mmol, 10 mol %), C₆D₆ (500 μL); NMR yield determined relative to mesitylene standard; ^b the cationic complex **22** was generated “*in situ*” by the reaction of **3** and B(C₆F₅)₃ in 1:1 molar ratio, at r.t. and in 300 μL of C₆D₆.

First of all, it is remarkable that only the cationic zirconium complex **22** is capable of catalysing the hydroamination process at room temperature, unlike compounds **3** and **6**, which needs higher temperatures to reach acceptable conversions. Therefore, **22** is the most active of the three catalytic systems (Table 4, entries 1, 6 and 8). This could be attributed to the higher Lewis acidity of the cationic metal centre as well as the greater coordination centre available for the substrates. The neutral zirconium complex **3**, despite being less reactive than the cationic counterpart **22**, has a good catalytic activity (Table 4, entries 2-5). Titanium imido complex **6** proves to be active in the intramolecular hydroamination reaction (Table 4, entry 7), but it is less reactive than zirconium derivatives **3** and **22** (Table 4, entries 5 *vs.* 7), as expected and as described in the literature.^[5, 6, 8, 10, 11, 13, 14] It is worth mentioning that an increase in the temperature of the intramolecular hydroamination reactions implies reaching a high conversion in a shorter reaction time (Table 4, entries 2 and 3 *vs.* 4 and 5, entries 8 *vs.* 9 and 10 *vs.* 11).

In view of the results, where the cationic complex **22** shows the highest catalytic activity, this catalyst has been chosen to be studied in the reaction against several aminoalkenes. However, during the short stay in Germany, where this study was developed, there were problems in the synthesis of catalyst **22**, so, only the behaviour of the neutral complex **3** has been studied, and in the future, it will be completed with the

cationic counterpart **22**. Table 5 shows the results obtained in intramolecular hydroamination processes of terminal primary aminoalkenes catalysed by complex **3**.

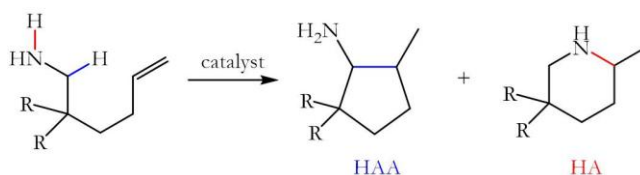
Table 5: Intramolecular hydroamination of terminal primary aminoalkenes performed with catalyst **3**.



| Entry | n | R | T, °C | t, h | Product | Yield, ^a % |
|-------|---|----|-------|------|-----------------------|-----------------------|
| 1 | 1 | Ph | 100 | 8 | Pyrrolidine 41 | 83 |
| 2 | 1 | Me | 120 | 24 | Pyrrolidine 42 | 22 |
| 3 | 1 | H | 140 | 24 | Pyrrolidine 43 | 3 |
| 4 | 2 | Ph | 100 | 24 | Piperidine 44 | 35 |
| 5 | 3 | Ph | 140 | 24 | Azepane 45 | 3 |
| 6 | 3 | Me | 160 | 72 | Azepane 46 | 3 |

^a Reaction conditions: (1) aminoalkene (1.0 mmol), catalyst **3** (0.1 mmol, 10 mol %), toluene (1 mL); if applicable (2) *p*-toluenesulfonyl chloride (2.0 mmol), NaOH (2 N, 3 mL), CH₂Cl₂ (25 mL) 25 °C, 15 h; yields refer to isolated compounds.

Two main aspects of these catalytic processes have been studied. On the one hand, the influence of steric hindrance has been analyzed by varying the substituents in β -position with respect to the amino group. Generally, by decreasing the Thorpe-Ingold effect,^[149] a higher temperature, longer reaction time or higher catalyst load is required to achieve high yields. On the other hand, the chemoselectivity has been studied for aminoalkene substrates which alkyl chains between the alkene and amino moieties have been extended (aminohexene and aminoheptene). These substrates often give both hydroamination (HA) and hydroaminoalkylation (HAA, the addition of α -C-H bonds of amines across C-C double bonds) products (Scheme 17).^[150-152]



Scheme 17: Hydroamination (HA) and hydroaminoalkylation (HAA) reactions of an aminohexene.

As shown in table 5, the intramolecular hydroamination of 2,2-diphenylpent-4-enamine catalysed by **3** leads to the formation of pyrrolidine **41** which is isolated in 83% yield (Table 5, entry 1). When less reactive aminopentenes with less bulky *gem*-dialkyl substituents have been used for hydroamination processes (Table 5, entries 2 and 3), despite hardening the reaction conditions to achieve comparable catalytic activities (as a

result of reducing the Thorpe-Ingold effect),^[149] the yield of the corresponding pyrrolidines **42** and **43** decreases considerably to values of 22% and 3%, respectively (Table 5, entries 2 and 3). The synthesis of piperidine (**44**) and azepane (**45** and **46**) products from the hydroamination reaction of the corresponding aminohexene and aminoheptene, takes place with poor yields (Table 5, entries 4-6). In spite of this, it should be noted that complex **3** is chemoselective as the formation of the hydroaminoalkylation product is not observed in the three previous cases.

Unfortunately, the results obtained in cyclization reactions of aminoalkenes catalysed by **3** are not good, both the decrease in the Thorpe-Ingold effect ($R = \text{Ph} > \text{Me} \gg \text{H}$)^[149] and the growth of the alkyl chain from aminoalkenes ($n = 1 > 2 \gg 3$) negatively influence the catalytic activity. According to the literature, many of the group 4 metal-based catalytic systems described are restricted to *gem*-dialkyl-activated substrates and therefore few are capable of cycling the simple aminopentene (some of them require drastic conditions);^[66, 124, 130] as well as few catalysts allow facile chemoselective seven-membered ring closure.^[71, 130, 153] Finally, in view of the results obtained in the preliminary study, better results are expected with the cationic counterpart **22**.

The hydroamination products reported in the literature (**41**,^[81, 154] **42**^[154] and **44**^[155]), once isolated after separation of the crude from the reaction by flash chromatography, have been characterised by ¹H- and ¹³C-NMR and identified by comparison with the literature data. However, due to the low conversion observed in hydroamination products **43**,^[155] **45**^[155] and **46**, they could not be isolated and could therefore only be identified by gas chromatography.

Finally, as will be described below, neutral and cationic zirconium derivatives **3** and **22** are also active in the intramolecular hydroamination reaction of secondary aminoalkenes.

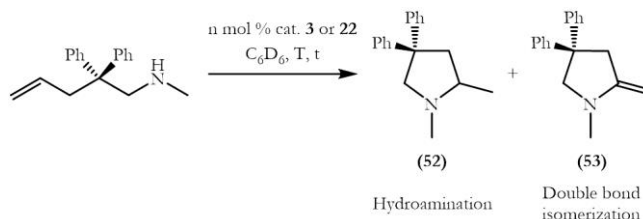
VI.2.4.B. Intramolecular hydroamination mechanism:

a) Neutral and cationic zirconium complexes **3** and **22**:

In the introduction of this chapter (section VI.1.2.), two possible pathways have been described for group 4 metal-based catalytic systems in intramolecular hydroamination processes: [2+2]-cycloaddition^[8, 11, 13, 14, 66-68, 107, 121, 123, 156-159] or insertion.^[8, 11, 13, 14, 69-71, 73, 74, 125, 148, 160-166] The fact that both complexes **3** and **22** are active in the cyclization reaction of the secondary aminoalkene N-methyl-2,2-diphenylpent-4-en-1-amine (Table 6), together with the experimental observations from the reactivity study of **3** with amines (sections VI.2.1.B-D.) and from mechanistic studies (which will be explained later), have allowed ruling out the [2+2]-cycloaddition pathway. As shown in table 6, cationic derivative **22** is much more active than **3** in the formation of pyrrolidine hydroamination product **52** (Table 6, entries 1 and 2 *vs.* 3). Due to the high reaction temperature required for the cyclization reaction catalysed by **3**, the formation of

enamine **53** is also observed, as a consequence of the double bond isomerization which has already been described in the literature.^[70]

Table 6: Intramolecular hydroamination of N-methyl-2,2-diphenylpent-4-en-1-amine performed with catalysts **3** and **22**.



| Entry | Catalyst | mol % cat. | T, °C | t | Conversion, ^a % | Ratio ^b 52/53 |
|-------|------------------------|------------|-------|------|----------------------------|--------------------------|
| 1 | 3 | 15 | 150 | 2 d | 47 | 17:83 |
| 2 | 3 | 15 | 150 | 5 d | 72 | 24:76 |
| 3 | 22 ^c | 10 | 70 | 24 h | 100 | 100:0 |

^a Reaction conditions: aminoalkene (0.5 mmol, 1M), catalyst **3** (0.075 mmol, 15 mol %) or **22** (0.05 mmol, 10 mol %), C₆D₆ (500 μL); NMR yield determined relative to mesitylene standard; ^b the ratio of **52/53** was determined by NMR integral; ^c the cationic complex **22** was generated “*in situ*” by the reaction of **3** and B(C₆F₅)₃ in 1:1 molar ratio, at r.t. and in 300 μL of C₆D₆.

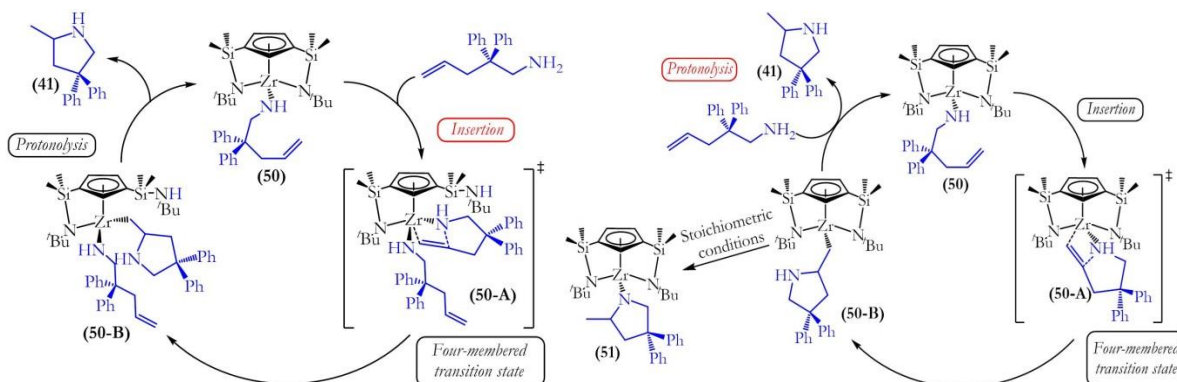
As mentioned in section VI.1.2.B., various mechanistic variations in the insertion pathway have been described based on experimental and theoretical results, which are mainly focused on the transition state (Figure 1, section VI.1.2.B.), the turnover-limiting step and, therefore, the kinetics of the catalytic process. Thus kinetic and mechanistic measurements are a useful tool to determine the mechanism followed by the catalyst in hydroamination reactions and these studies carried out for intramolecular hydroamination of 2,2-diphenylpent-4-enamine have allowed us to establish the following observations:

- ✓ The hydroamination reaction rate for both complexes **3** and **22** could be indicated by the following expression: $v \approx k[\text{catalyst}]^1[\text{substrate}]^1$.^[42, 83, 84, 121, 148, 159, 161-163, 165-167] In addition, inhibition of the catalytically active species by substrate and product molecules is observed, being higher for the cationic derivative **22**.^[42, 69, 80, 81, 85, 148, 165, 168, 169]
- ✓ Eyring analysis of the hydroamination process catalysed by **3** provides a lower ΔH^\ddagger value ($\Delta H^\ddagger = 14 \text{ Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) and a more negative ΔS^\ddagger value ($\Delta S^\ddagger = -30 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$) than those obtained for the cationic analogue **22** ($\Delta H^\ddagger = 19 \text{ Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ and $\Delta S^\ddagger = -9 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$). Therefore, the calculated $\Delta G^\ddagger(298 \text{ K})$ values for complexes **3** and **22** are 22.9 and 21.7 Kcal·mol⁻¹, respectively. Despite the low negative ΔS^\ddagger value obtained for cationic derivative **3**, the experimental ΔG^\ddagger value is similar to that obtained for other complexes described in the

literature, and where a concerted mechanism for C-N/C-H bond formation and N-H bond cleavage has also been proposed.^[69, 77, 81, 85, 161, 165]

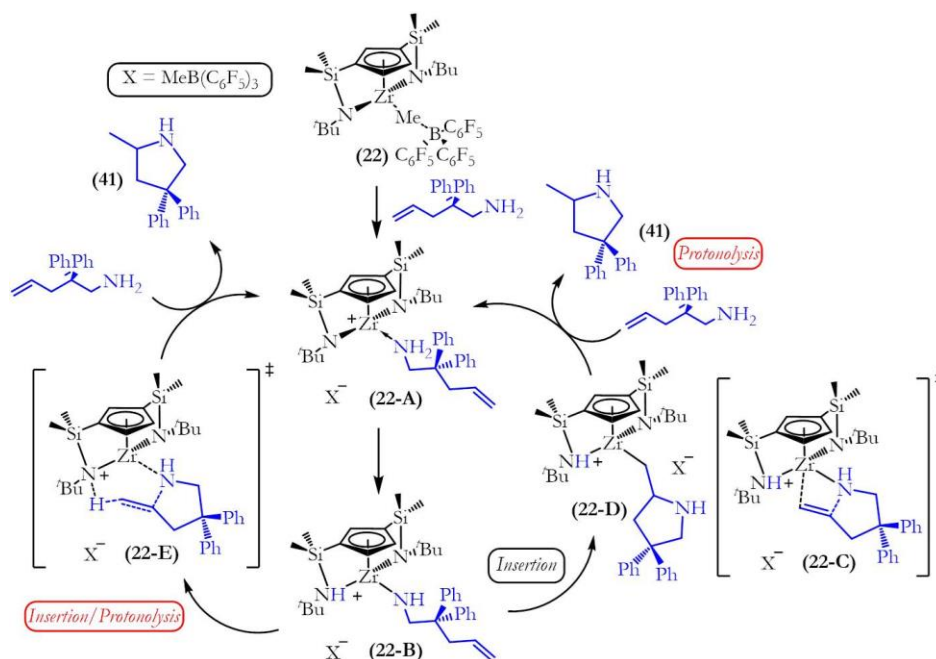
- ✓ According to mechanistic studies, compounds **3** and **22** require at least one equivalent of substrate to induce the reaction. In both complexes, the catalytically active species is an amidoalkene complex, but the initiation step of the catalytic cycle is different for each complex. For complex **3**, a protonolysis reaction of the zirconium-methyl bond occurs. While for cationic analogue **22**, the coordination of an aminoalkene molecule to the metal centre occurs, followed by the selective proton migration to one of the silyl- η^1 -amido bridges.

Taking into account the experimental observations described above and the comments made in the introduction section (section VI.1.2.B.), the catalytic cycle proposed for **3** may consist of two insertion/protonolysis steps with a four-membered transition state (Scheme 18, for the sake of simplicity, the inhibition step has been omitted), once the active species **50** is generated, which has been characterised by multinuclear NMR spectroscopy. The rate-determining step can be the insertion of the olefin moiety into the Zr-N bond or the protonolysis step.^[83, 84] For both cases, an additional aminoalkene molecule has been incorporated into the zirconium centre. It is worth mentioning that the zirconium pyrrolidine complex **51**, which formation is the result of an aminolysis reaction of the Zr-C linkage from complex **50-B** (Scheme 18, right catalytic cycle), has been identified and characterised by multinuclear NMR spectroscopy when performing the stoichiometric reaction between the substrate and **3** in 1:1 molar ratio and at 100 °C.



Scheme 18: Two catalytic cycles with four-membered transition state proposed for complex **3**. The insertion (left) or protonolysis (right) step is rate-determining.

On the other hand, a different catalytic cycle is proposed for **22**, where once the catalytically active species **22-B** is generated, two alternative pathways can happen (Scheme 19, for the sake of simplicity, the inhibition step has been omitted). The protonolysis step is turnover-limiting, either as a discrete step of stepwise insertion/protonolysis mechanism (with a four-membered transition state **22-C**)^[83, 84] or as part of a concerted process of C-N/C-H bond formation and simultaneous N-H bond rupture (with a multicentre transition state **22-E**).^[42, 69, 77, 85]



Scheme 19: Catalytic cycle proposed for the hydroamination reaction catalysed by **22**.

In all the catalytic cycles proposed, the protonolysis step is rate-determining. To confirm this, it would be advisable to carry out in the future the study of the kinetic isotope effect (KIE) for both complexes. According to the literature,^[42, 77, 148, 161-163] a KIE value in the range of 2-7 indicates that there is a large primary kinetic isotope effect (KIE) when comparing N-proteo and N-deutero substrates, meaning N-H bond cleavage is involved in the turnover-limiting step.

6) Cationic magnesium complex **49**:

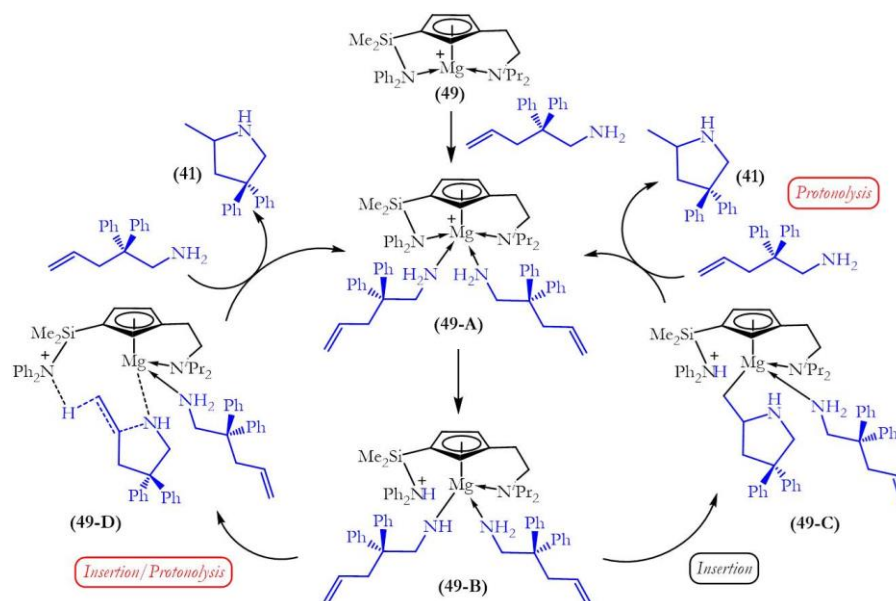
In the introduction of this chapter (section VI.1.2.B.), only the insertion pathway has been described for group 2 metal-based catalytic systems in intramolecular hydroamination processes.^[42, 80, 81] However, several mechanistic variations have been proposed based on experimental and theoretical results. In this context, preliminary kinetic studies carried out by Dr. Carlos Gallegos Gómez for the hydroamination reaction of 2,2-diphenylpent-4-enamine catalysed by the cationic magnesium complex **49** provided the first-order rate dependence on substrate concentration and, therefore, different from that observed for the neutral magnesium derivatives **47** and **48**, for which the zero-order rate dependence was observed instead.^[170, 171] The different kinetic behaviours observed between neutral and cationic complexes means that the mechanism proposed for complex **49** has to be different. As a result, we have decided to complete in this Doctoral Thesis the kinetic and mechanistic studies with energy and KIE calculations which have allowed establishing the following observations:

- ✓ Eyring analysis of the hydroamination process catalysed by **49** provides the high ΔH^\ddagger parameter (26 Kcal·mol⁻¹) which is compensated by the slightly positive ΔS^\ddagger value (13 cal·mol⁻¹·K⁻¹). Consequentially, the calculated ΔG^\ddagger (298 K) value is 22.1

Kcal·mol⁻¹, which is comparable to those values obtained for zirconium complexes **3** and **22** as well as for other complexes described in the literature.^[69, 77, 81, 85, 161, 165] Therefore, the concerted mechanisms (Figures 1B and 1C, section VI.1.2.B.) cannot be ruled out on the basis of the experimental ΔS^\ddagger parameter.

- ✓ The study of the kinetic isotope effect (KIE) of α -N-H *vs.* N-D substitution on cyclization rates indicates a large KIE(k_H/k_D) value of 7.4. Therefore, our experimental result confirms that N-H bond cleavage is involved in the turnover-limiting step.^[42, 77, 148, 161-163]
- ✓ According to mechanistic studies, unlike neutral derivatives **47** and **48**,^[170, 171] the cationic compound **49** requires two or more equivalents of substrate to induce the reaction. The catalytically active species is an amidoalkene complex produced by the coordination of two aminoalkene molecules to the metal centre and the subsequent proton migration to the silylamine group.

Taking into account the experimental results described above and the comments made in the introduction section (section VI.1.2.B.), a catalytic cycle has been proposed for **49** (similar to that proposed for cationic zirconium complex **22**), where once the active species **49-B** is generated, two alternative pathways may occur (Scheme 20).



Scheme 20: Catalytic cycle proposed for the hydroamination reaction catalysed by **49**.

The protonolysis step is rate-determining, either as part of stepwise insertion/protonolysis mechanism (with a four-membered transition state)^[83, 84] or as part of a concerted process of C-N/C-H bond formation and simultaneous N-H bond rupture (with a multicentre transition state).^[42, 69, 77, 85]

VI.3. Conclusions

The experimental results found in this Thesis could be summarised in the following conclusions:

1. A comparison of the reactivity of methyl 1,3-di(silylamido)cyclopentadienyl titanium and zirconium complexes **2** and **3** with amines shows some differences in the chemical behaviour of the head element of group 4 (titanium) against the next element of that group (zirconium). Thus:
 - a. For titanium, it has been possible to identify and prepare imido derivatives stabilized by coordination of a neutral amine ligand. The coordination of the metallic environment is completed by a cyclopentadienyl ligand which also has a silylamido substituent also coordinated to the titanium centre (complexes **4**, **6**, **8** and **9**) or by a cyclopentadienyl ligand and a *tert*-butylamido ligand (complexes **5** and **7**).
 - b. For zirconium, imido complexes have not been obtained and only amido complexes have been prepared. The zirconium atom is stabilized by the coordination to a cyclopentadienyl ligand, completing the metallic environment with: (i) one methyl ligand, one silylamido ligand and one *tert*-butylamido or arylamido ligand (complexes **11** and **14** respectively); (ii) one silylamido ligand and two *tert*-butylamido or arylamido ligands (complexes **12** and **15** respectively); (iii) two silylamido ligands and one *tert*-butylamido or arylamido ligand (complexes **13** and **16** respectively); (iv) one silylamido, one *tert*-butylamido and one arylamido ligand (complex **17**, spectroscopically detected).
 - c. Titanium derivatives have not allowed us to carry out clean transamination reactions involving the exchange of imido ligands. However, for zirconium, clean exchange reactions of amido ligand (transformation **12** to **15**) through a transamination process have been observed.
2. The reactivity of titanium *tert*-butylimido complex **6** with various unsaturated organic molecules confirms the following conclusions:
 - a. Typical reactions of [2+2]-cycloaddition and insertion with imido complexes allow us to guarantee the generation of titanium imido derivatives **4-9**.
 - b. The stoichiometric [2+2]-cycloaddition reaction between **6** and phenylacetylene allows identifying spectroscopically the formation of two metallacyclic intermediates in an anti-Markovnikov hydroamination reaction **18** and **19**, which differ in the arrangement of the -N^tBu group of the cycle. Finally, only the presence of complex **18** is observed and isolated.

- c. The insertion reaction of **6** with 2,6-dimethylphenylisocyanide in 1:2 molar ratio and at r.t. yields immediately the carbodiimido complex **20**. The heat treatment of the resulting reaction mixture finally leads to the formation of **21**, which is constituted by a novel tetrasubstituted indol moiety linked to the titanium centre through two nitrogen atoms.
3. A preliminary study has been carried out on the catalytic behaviour of complexes **3**, **6** and **22** for the intermolecular hydroamination of 1-phenylpropyne and *p*-toluidine:
 - a. All reactions lead to the formation of the anti-Markovnikov addition product as major regioisomer.
 - b. Titanium complex **6** is by far more reactive and regioselective than the zirconium species **3** and **22**. The hydroamination/reduction reaction catalysed by **6** takes place not only with better yield but also with excellent regioselectivity.
 - c. Cationic zirconium complex **22** presents a higher catalytic activity but is less selective than the neutral counterpart **3**.
 - d. The increase in temperature in the catalysis carried out with **6** improves the yield of the products without affecting the regioselectivity, unlike that observed for the zirconium complex **3**.
4. As a result of the reactivity indicated in point 3, the catalytic behaviour of **6** in the hydroamination/reduction reaction sequences of internal and terminal aryl- and alkylalkynes with primary aromatic and aliphatic amines has been studied:
 - a. Titanium complex **6** is a very good catalyst for highly regioselective addition of many aryl- and alkylamines to 1-phenylpropyne, with the anti-Markovnikov addition product being the major regioisomer (**23a-32a**). However, it is not active in the hydroamination/reduction sequence with 1-phenylpropyne and *p*-trifluoromethylaniline.
 - b. The regioselectivity of the hydroamination reaction of 1-phenylpropyne significantly decreases with decreasing steric bulk of the alkylamine substrate (benzylamine, *p*-trifluoromethylbenzylamine or *n*-butylamine).
 - c. Complex **6** is not capable of catalysing the addition reaction of *p*-toluidine to *o*-methylphenylacetylene. The hydroamination process of the electron-rich arylalkyne *p*-methoxyphenylacetylene takes place with good yield but a significant reduced regioselectivity is observed (**33a/33b** = 50:50).
 - d. The regioselectivity of the hydroamination with *p*-toluidine is reversed when alkylalkynes are used as substrates. In these cases, the Markovnikov addition products (**34b-37b**) are formed preferentially, with good yields and selectivities (except *tert*-butylacetylene). It should be noted that when cyclopropylacetylene is

- used as alkyne substrate, the reaction takes place towards the only formation of the Markovnikov product **35b**.
- e. The hydroamination/reduction process of the internal alkyne 1-phenyl-2-cyclopropylacetylene shows a modest yield and good selectivity, with the anti-Markovnikov addition product **38a** as major regioisomer. Comparing the activity and regioselectivity of hydroamination processes of 1-phenylpropyne and 1-phenyl-2-cyclopropylacetylene with *p*-toluidine, it can be observed that both issues decrease with increasing size of the alkyl-substituted alkyne ($R = \text{Me} > \text{C}_3\text{H}_5$).
 - f. The catalytic addition of *p*-toluidine to a less reactive internal alkyne (diphenylacetylene) leads to the formation of product **39** with very good yield.
 - g. The reaction rate for **6** could be represented by the following expression: $v \approx k[\text{alkyne}]^1[\text{amine}]^{-1}$. It is proposed that hydroamination reaction takes place through the [2+2]-cycloaddition mechanism in which the catalytically active species is an imido complex, generated via transamination reaction. The [2+2]-cycloaddition step is rate-determining and regioselectivity-determining.
5. A preliminary study has been carried out on the catalytic behaviour of complexes **3**, **6** and **22** for the intramolecular hydroamination reaction of 2,2-diphenylpent-4-enamine:
 - a. Only the cationic complex **22** is active at r.t. in the cyclization reaction, therefore, it is much more active catalyst than the other two complexes studied.
 - b. Titanium complex **6** proves to be active in the intramolecular hydroamination reaction; however, it is less reactive than the zirconium derivatives **3** and **22**.
 6. The catalytic activity of the neutral zirconium complex **3** in intramolecular hydroamination processes of terminal primary aminoalkenes has been studied:
 - a. The results obtained in cyclization reactions of aminoalkenes show that the Thorpe-Ingold effect ($R = \text{Ph} > \text{Me} \gg \text{H}$) and the growth of the alkyl chain from aminoalkenes ($n = 1 > 2 \gg 3$) negatively influence the catalytic activity (despite hardening the reaction conditions).
 - b. Complex **3** is chemoselective as the formation of hydroaminoalkylation product is not observed in the cyclization reactions of aminohexene and aminoheptenes, and only the synthesis of hydroamination products **44**, **45** and **46** takes place.
 7. Complexes **3** and **22** are active in the cyclization reaction of the secondary aminoalkene N-methyl-2,2-diphenylpent-4-en-1-amine. The cationic derivative **22** is much more active than **3** in the formation of the pyrrolidine hydroamination product **52**. Due to the high reaction temperature required for the cyclization reaction catalysed by **3**, the formation of enamine **53** is also observed, as a consequence of the double bond isomerization.

8. Kinetic and mechanistic studies performed for the cyclization reaction of 2,2-diphenylpent-4-enamine catalysed by zirconium complexes **3** and **22** and cationic magnesium complex **49** allow establishing the following conclusions:
- The catalytic cycle proposed for **3** may consist of two insertion/protonolysis steps with a four-membered transition state, once the active amidoalkene species **50** is generated via protonolysis reaction of Zr-Me bond. The rate-determining step can be the insertion of the olefin moiety into the Zr-N bond or the protonolysis step.^[83, 84] For both cases, an additional aminoalkene molecule has been incorporated into the zirconium centre.
 - A different catalytic cycle is proposed for **22**, where the catalytically active amidoalkene species is generated through the coordination of an aminoalkene molecule to the metal centre from **22**, followed by the selective proton migration to one of the silyl- η^1 -amido bridges. Then two alternative pathways can occur. The protonolysis step is turnover-limiting, either as a discrete step of stepwise insertion/protonolysis mechanism (with a four-membered transition state) or as part of a concerted process of C-N/C-H bond formation and simultaneous N-H bond rupture (with a multicentre transition state).
 - A catalytic cycle has been proposed for **49** (similar to that proposed for cationic zirconium complex **22**), where once the active amidoalkene species is generated (produced by the coordination of two aminoalkene molecules to the metal centre from **49** and the subsequent proton migration to the silylamine group), two alternative pathways may occur. The protonolysis step is rate-determining, either as part of stepwise insertion/protonolysis mechanism (with a four-membered transition state) or as part of a concerted process of C-N/C-H bond formation and simultaneous N-H bond rupture (with a multicentre transition state).

VI.4. Bibliography

1. Müller, T. E.; Beller, M., *Chem. Rev.* **1998**, 98, 675.
2. Brunet, J. J.; Neibecker, D., en: *Catalytic Heterofunctionalization: From Hydroamination to Hydrozirconization* (Eds.: Togni, A.; Grützmacher, H.), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, 91.
3. Pohlki, F.; Doye, S., *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 104.
4. Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M., *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3079.
5. Hultzs, K. C., *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1819.
6. Hultzs, K. C., *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 367.
7. Severin, R.; Doye, S., *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1407.
8. Müller, T. E.; Hultzs, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M., *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3795.
9. Dzhemilev, U. M.; Tolstikov, G. A.; Khusnutdinov, R. I., *Russ. J. Organ. Chem.* **2009**, 45, 957.
10. Hartwig, J. F.; Collman, J. P., *Organotransition metal chemistry: from bonding to catalysis*, University Science Books Sausalito, CA, California, **2010**.
11. Reznichenko, A. L.; Hultzs, K. C., en: *Hydrofunctionalization* (Eds.: Ananikov, V. P.; Tanaka, M.), Springer, Heidelberg, **2013**, Vol. 43, 51.
12. Nishina, N.; Yamamoto, Y., en: *Hydrofunctionalization* (Eds.: Ananikov, V. P.; Tanaka, M.), Springer, Heidelberg, **2013**, Vol. 43, 115.
13. Hannedouche, J.; Schulz, E., *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 4972.
14. Reznichenko, A. L.; Nawara-Hultzs, A. J.; Hultzs, K. C., en: *Stereoselective Formation of Amines* (Eds.: Li, W.; Zhang, X.), Springer, Heidelberg, **2014**, Vol. 343, 191.
15. Yim, J. C. H.; Schafer, L. L., *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6825.
16. Lawrence, S. A., *Amines: synthesis, properties and applications*, Cambridge University Press, Cambridge, UK, **2004**.
17. Lindsley, C. W., *ACS Chem. Neurosci.* **2013**, 4, 905.
18. Cook, A. G., *Enamines: Synthesis, Structure, and Reactions*, Dekker, New York, **1988**.
19. Dyke, S. F., *The Chemistry of Enamines*, Cambridge University Press, Cambridge, UK, **1973**.
20. Caine, D., en: *Comp. Org. Synth.* (Eds.: Trost, B. M.; Fleming, I.), Pergamon, Oxford, UK, **1991**, 1.
21. Bowman, W. R.; Stephenson, P. T.; Young, A. R., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5623.
22. Yanada, R.; Obika, S.; Kono, H.; Takemoto, Y., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3822.
23. Nugent, T. C.; El-Shazly, M., *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 753.
24. Patil, R. D.; Adimurthy, S., *Asian J. Org. Chem.* **2013**, 2, 726.

25. Benson, S. W., *Thermochemical kinetics. Methods for the estimation of thermochemical data and rate parameters*, Wiley, New York, **1976**.
26. Steinborn, D.; Taube, R., *Z. Chem.* **1986**, 26, 349.
27. Roundhill, D. M., *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1.
28. Pedley, J. B., *Thermochemical data and structures of organic compounds*, TRC Data series, Thermodynamics Research Center, CRC Press, Texas, **1994**, Vol. 1.
29. Koch, H. F.; Girard, L. A.; Roundhill, D. M., *Polyhedron* **1999**, 18, 2275.
30. Taube, R., en: *Applied homogeneous catalysis with organometallic compounds* (Eds.: Cornils, B.; Herrmann, W. A.), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, 513.
31. Johns, A. M.; Sakai, N.; Ridder, A.; Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9306.
32. Hong, S.; Marks, T. J., *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 673.
33. Bytschkov, I.; Doye, S., *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 935.
34. Doye, S., *Synlett* **2004**, 2004, 1653.
35. Odom, A. L., *Dalton Trans.* **2005**, 225.
36. Müller, T. E.; Grosche, M.; Herdtweck, E.; Pleier, A. K.; Walter, E.; Yan, Y. K., *Organometallics* **2000**, 19, 170.
37. Brunet, J. J.; Chu, N. C.; Rodriguez-Zubiri, M., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 4711.
38. Hesp, K. D.; Stradiotto, M., *ChemCatChem* **2010**, 2, 1192.
39. Bernoud, E.; Lepori, C.; Mellah, M.; Schulz, E.; Hannedouche, J., *Catal. Sci. Technol.* **2015**, 5, 2017.
40. Crimmin, M. R.; Casely, I. J.; Hill, M. S., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2042.
41. Pawlikowski, A. V.; Ellern, A.; Sadow, A. D., *Inorg. Chem.* **2009**, 48, 8020.
42. Dunne, J. F.; Fulton, D. B.; Ellern, A.; Sadow, A. D., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 17680.
43. Zhang, X.; Emge, T. J.; Hultzs, K. C., *Organometallics* **2010**, 29, 5871.
44. Brinkmann, C.; Barrett, A. G. M.; Hill, M. S.; Procopiou, P. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 2193.
45. Hild, F.; Dagorne, S., *Organometallics* **2012**, 31, 1189.
46. Liu, B.; Roisnel, T.; Carpentier, J. F.; Sarazin, Y., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4943.
47. Seayad, J.; Tillack, A.; Hartung, C. G.; Beller, M., *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 795.
48. Roesky, P. W.; Müller, T. E., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2708.
49. Aillaud, I.; Collin, J.; Hannedouche, J.; Schulz, E., *Dalton Trans.* **2007**, 5105.
50. Zi, G., *Dalton Trans.* **2009**, 9101.
51. Reznichenko, A. L.; Hultzs, K. C., en: *Chiral amine synthesis: methods, developments and applications* (Ed.: Nugent, T. C.), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, 341.

52. Hannedouche, J.; Collin, J.; Trifonov, A.; Schulz, E., *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 255.
53. Zi, G., *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 68.
54. Walsh, P. J.; Baranger, A. M.; Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1708.
55. Baranger, A. M.; Walsh, P. J.; Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2753.
56. Walsh, P. J.; Hollander, F. J.; Bergman, R. G., *Organometallics* **1993**, 12, 3705.
57. Lee, S. Y.; Bergman, R. G., *Tetrahedron* **1995**, 51, 4255.
58. Polse, J. L.; Andersen, R. A.; Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13405.
59. Pohlki, F.; Doye, S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2305.
60. Straub, B. F.; Bergman, R. G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4632.
61. Tobisch, S., *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 4884.
62. Ward, B. D.; Maisse-François, A.; Mountford, P.; Gade, L. H., *Chem. Commun.* **2004**, 704.
63. Selby, J. D.; Schulten, C.; Schwarz, A. D.; Stasch, A.; Clot, E.; Jones, C.; Mountford, P., *Chem. Commun.* **2008**, 5101.
64. Weitershaus, K.; Ward, B. D.; Kubiak, R.; Müller, C.; Wadepohl, H.; Doye, S.; Gade, L. H., *Dalton Trans.* **2009**, 4586.
65. Heutling, A.; Pohlki, F.; Doye, S., *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 3059.
66. Kim, H.; Lee, P. H.; Livinghouse, T., *Chem. Commun.* **2005**, 5205.
67. Bexrud, J. A.; Beard, J. D.; Leitch, D. C.; Schafer, L. L., *Org. Lett.* **2005**, 7, 1959.
68. Müller, C.; Koch, R.; Doye, S., *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 10430.
69. Stubbert, B. D.; Marks, T. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6149.
70. Majumder, S.; Odom, A. L., *Organometallics* **2008**, 27, 1174.
71. Leitch, D. C.; Payne, P. R.; Dunbar, C. R.; Schafer, L. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 18246.
72. Leitch, D. C.; Turner, C. S.; Schafer, L. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6382.
73. Gribkov, D. V.; Hultsch, K. C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5542.
74. Knight, P. D.; Munslow, I.; O'Shaughnessy, P. N.; Scott, P., *Chem. Commun.* **2004**, 894.
75. Tobisch, S., *Dalton Trans.* **2006**, 4277.
76. Gagné, M. R.; Marks, T. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4108.
77. Gagné, M. R.; Stern, C. L.; Marks, T. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 275.
78. Motta, A.; Lanza, G.; Fragalà, I. L.; Marks, T. J., *Organometallics* **2004**, 23, 4097.
79. Ates, A.; Quinet, C., *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1623.

80. Crimmin, M. R.; Arrowsmith, M.; Barrett, A. G. M.; Casely, I. J.; Hill, M. S.; Procopiou, P. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9670.
81. Arrowsmith, M.; Crimmin, M. R.; Barrett, A. G. M.; Hill, M. S.; Kociok-Köhn, G.; Procopiou, P. A., *Organometallics* **2011**, 30, 1493.
82. Koller, J.; Bergman, R. G., *Chem. Commun.* **2010**, 4577.
83. Tobisch, S., *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14974.
84. Tobisch, S., *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 6765.
85. Gribkov, D. V.; Hultsch, K. C.; Hampel, F., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3748.
86. Stubbert, B. D.; Marks, T. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4253.
87. Ryu, J. S.; Li, G. Y.; Marks, T. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12584.
88. Cano, J.; Royo, P.; Lanfranchi, M.; Pellinghelli, M. A.; Tiripicchio, A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2495.
89. Cano, J.; Royo, P.; Jacobsen, H.; Blacque, O.; Berke, H.; Herdtweck, E., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 2463.
90. Sudupe, M.; Cano, J.; Royo, P.; Herdtweck, E., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3074.
91. Cano, J.; Sudupe, M.; Royo, P.; Mosquera, M. E. G., *Organometallics* **2005**, 24, 2424.
92. Cano, J.; Kunz, K., *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 4411.
93. Cano, J.; Sudupe, M.; Royo, P., *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 4448.
94. Sudupe, M.; Cano, J.; Royo, P.; Mosquera, M. E. G.; Frutos, L. M.; Castaño, O., *Organometallics* **2010**, 29, 263.
95. Walsh, P. J.; Hollander, F. J.; Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8729.
96. Duncan, A. P.; Bergman, R. G., *Chem. Rec.* **2002**, 2, 431.
97. Hoyt, H. M.; Michael, F. E.; Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1018.
98. Cummins, C. C.; Baxter, S. M.; Wolczanski, P. T., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8731.
99. Cummins, C. C.; Schaller, C. P.; Van Duyne, G. D.; Wolczanski, P. T.; Chan, A. W. E.; Hoffmann, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2985.
100. Bennett, J. L.; Wolczanski, P. T., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2179.
101. Lee, S. Y.; Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5877.
102. Blake, A. J.; Collier, P. E.; Dunn, S. C.; Li, W. S.; Mountford, P.; Shishkin, O. V., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 1549.
103. Wang, H.; Chan, H. S.; Xie, Z., *Organometallics* **2005**, 24, 3772.
104. Zarubin, D. N.; Ustynyuk, N. A., *Usp. Khim.* **2006**, 75, 753.
105. Fout, A. R.; Kilgore, U. J.; Mindiola, D. J., *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 9428.
106. Lorber, C.; Vendier, L., *Dalton Trans.* **2013**, 12203.

107. Payne, P. R.; Thomson, R. K.; Medeiros, D. M.; Wan, G.; Schafer, L. L., *Dalton Trans.* **2013**, 15670.
108. Vujkovic, N.; Ward, B. D.; Maisse-François, A.; Wadepohl, H.; Mountford, P.; Gade, L. H., *Organometallics* **2007**, 26, 5522.
109. Trösch, D. J. M.; Collier, P. E.; Bashall, A.; Gade, L. H.; McPartlin, M.; Mountford, P.; Radojevic, S., *Organometallics* **2001**, 20, 3308.
110. Vujkovic, N.; Fillol, J. L.; Ward, B. D.; Wadepohl, H.; Mountford, P.; Gade, L. H., *Organometallics* **2008**, 27, 2518.
111. Esteruelas, M. A.; López, A. M.; Mateo, A. C.; Oñate, E., *Organometallics* **2005**, 24, 5084.
112. Tillack, A.; Jiao, H. J.; Castro, I. G.; Hartung, C. G.; Beller, M., *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2409.
113. Glueck, D. S.; Wu, J.; Hollander, F. J.; Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2041.
114. Bashall, A.; Collier, P. E.; Gade, L. H.; McPartlin, M.; Mountford, P.; Pugh, S. M.; Radojevic, S.; Schubart, M.; Scowen, I. J.; Trösch, D. J. M., *Organometallics* **2000**, 19, 4784.
115. McGrane, P. L.; Jensen, M.; Livinghouse, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5459.
116. McGrane, P. L.; Livinghouse, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11485.
117. Ackermann, L.; Bergman, R. G., *Org. Lett.* **2002**, 4, 1475.
118. Zhang, Z.; Schafer, L. L., *Org. Lett.* **2003**, 5, 4733.
119. Ackermann, L.; Bergman, R. G.; Loy, R. N., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11956.
120. Li, Y.; Shi, Y.; Odom, A. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1794.
121. Thomson, R. K.; Bexrud, J. A.; Schafer, L. L., *Organometallics* **2006**, 25, 4069.
122. Zhang, Z.; Leitch, D. C.; Lu, M.; Patrick, B. O.; Schafer, L. L., *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 2012.
123. Wood, M. C.; Leitch, D. C.; Yeung, C. S.; Kozak, J. A.; Schafer, L. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 354.
124. Manna, K.; Ellern, A.; Sadow, A. D., *Chem. Commun.* **2010**, 339.
125. Wang, X.; Chen, Z.; Sun, X. L.; Tang, Y.; Xie, Z., *Org. Lett.* **2011**, 13, 4758.
126. Sun, Q.; Wang, Y.; Yuan, D.; Yao, Y.; Shen, Q., *Organometallics* **2014**, 33, 994.
127. Sun, Q.; Wang, Y.; Yuan, D.; Yao, Y.; Shen, Q., *Chem. Commun.* **2015**, 7633.
128. Heutling, A.; Doye, S., *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1961.
129. Brahms, C.; Tholen, P.; Saak, W.; Doye, S., *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7583.
130. Lühning, L. H.; Brahms, C.; Nimoth, J. P.; Schmidtman, M.; Doye, S., *ZAAC* **2015**, 641, 2071.
131. Haak, E.; Siebeneicher, H.; Doye, S., *Org. Lett.* **2000**, 2, 1935.

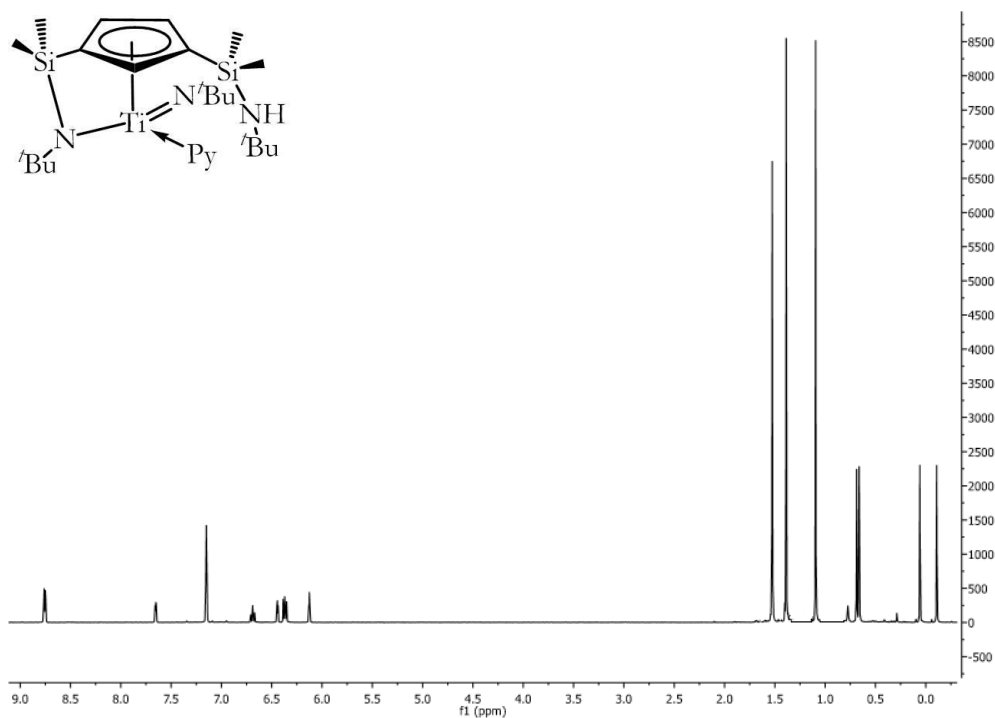
132. Shi, Y.; Ciszewski, J. T.; Odom, A. L., *Organometallics* **2001**, 20, 3967.
133. Cao, C.; Ciszewski, J. T.; Odom, A. L., *Organometallics* **2001**, 20, 5011.
134. Shi, Y.; Ciszewski, J. T.; Odom, A. L., *Organometallics* **2002**, 21, 5148.
135. Ong, T. G.; Yap, G. P. A.; Richeson, D. S., *Organometallics* **2002**, 21, 2839.
136. Li, C.; Thomson, R. K.; Gillon, B.; Patrick, B. O.; Schafer, L. L., *Chem. Commun.* **2003**, 2462.
137. Shi, Y.; Hall, C.; Ciszewski, J. T.; Cao, C.; Odom, A. L., *Chem. Commun.* **2003**, 586.
138. Bexrud, J. A.; Li, C.; Schafer, L. L., *Organometallics* **2007**, 26, 6366.
139. Bytschkov, I.; Doye, S., *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4411.
140. Hartung, C. G.; Breindl, C.; Tillack, A.; Beller, M., *Tetrahedron* **2000**, 56, 5157.
141. Takahashi, T.; Liu, Y.; Xi, C.; Huo, S., *Chem. Commun.* **2001**, 31.
142. Castro, L. C. M.; Sortais, J. B.; Darcel, C., *Chem. Commun.* **2012**, 151.
143. Müller, C.; Loos, C.; Schulenberg, N.; Doye, S., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2499.
144. Marcseková, K.; Loos, C.; Rominger, F.; Doye, S., *Synlett* **2007**, 2564.
145. Cho, J.; Hollis, T. K.; Helgert, T. R.; Valente, E. J., *Chem. Commun.* **2008**, 5001.
146. Wood, M. C.; Leitch, D. C.; Yeung, C. S.; Kozak, J. A.; Schafer, L. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6937.
147. Wood, M. C.; Leitch, D. C.; Yeung, C. S.; Kozak, J. A.; Schafer, L. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6475.
148. Manna, K.; Xu, S.; Sadow, A. D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1865.
149. Jung, M. E.; Piizzi, G., *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1735.
150. Roesky, P. W., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4892.
151. He, T. Q.; Zheng, X. J.; Cai, H.; Xue, Z. L., *Chin. J. Inorg. Chem.* **2014**, 30, 53.
152. Chong, E.; Garcia, P.; Schafer, L. L., *Synthesis* **2014**, 46, 2884.
153. Reznichenko, A. L.; Hultsch, K. C., *Organometallics* **2010**, 29, 24.
154. Janssen, T.; Severin, R.; Diekmann, M.; Friedemann, M.; Haase, D.; Saak, W.; Doye, S.; Beckhaus, R., *Organometallics* **2010**, 29, 1806.
155. Chong, E.; Qayyum, S.; Schafer, L. L.; Kempe, R., *Organometallics* **2013**, 32, 1858.
156. Watson, D. A.; Chiu, M.; Bergman, R. G., *Organometallics* **2006**, 25, 4731.
157. Gott, A. L.; Clarke, A. J.; Clarkson, G. J.; Scott, P., *Chem. Commun.* **2008**, 1422.
158. Allan, L. E. N.; Clarkson, G. J.; Fox, D. J.; Gott, A. L.; Scott, P., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15308.
159. Luconi, L.; Rossin, A.; Tuci, G.; Germain, S.; Schulz, E.; Hannedouche, J.; Giambastiani, G., *ChemCatChem* **2013**, 5, 1142.

160. Hu, Y. C.; Liang, C. F.; Tsai, J. H.; Yap, G. P. A.; Chang, Y. T.; Ong, T. G., *Organometallics* **2010**, 29, 3357.
161. Manna, K.; Kruse, M. L.; Sadow, A. D., *ACS Catal.* **2011**, 1, 1637.
162. Mukherjee, A.; Nembenna, S.; Sen, T. K.; Sarish, S. P.; Ghorai, P. K.; Ott, H.; Stalke, D.; Mandal, S. K.; Roesky, H. W., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3968.
163. Leitch, D. C.; Platel, R. H.; Schafer, L. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 15453.
164. Mukherjee, A.; Sen, T. K.; Mandal, S. K.; Maity, B.; Koley, D., *RSC Adv.* **2013**, 3, 1255.
165. Manna, K.; Everett, W. C.; Schoendorff, G.; Ellern, A.; Windus, T. L.; Sadow, A. D., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 7235.
166. Zhang, Y.; Sun, Q.; Wang, Y.; Yuan, D.; Yao, Y.; Shen, Q., *RSC Adv.* **2016**, 6, 10541.
167. Hangaly, N. K.; Petrov, A. R.; Rufanov, K. A.; Harms, K.; Elffferding, M.; Sundermeyer, J., *Organometallics* **2011**, 30, 4544.
168. Giardello, M. A.; Conticello, V. P.; Brard, L.; Gagné, M. R.; Marks, T. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10241.
169. Hultzs, K. C.; Hampel, F.; Wagner, T., *Organometallics* **2004**, 23, 2601.
170. Gallegos, C., *Tesis doctoral* **2015**, Universidad de Alcalá.
171. Gallegos, C.; Camacho, R.; Valiente, M.; Cuenca, T.; Cano, J., *Catal. Sci. Technol.* **2016**, 6, 5134.

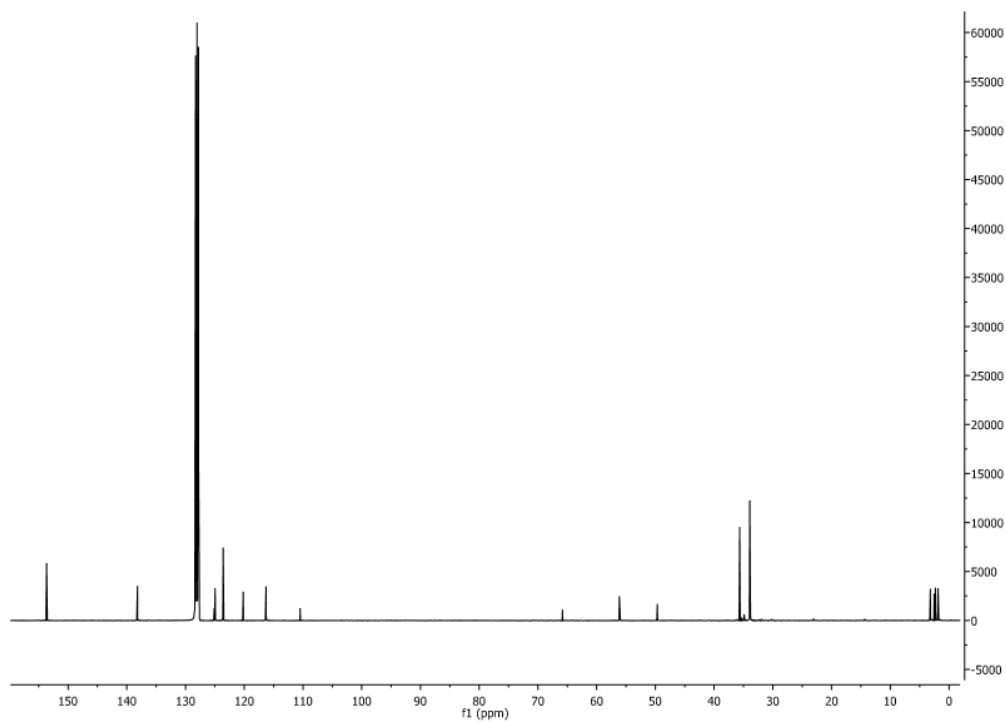
Apéndice: Selección de espectros

1. Complejos obtenidos en los estudios de reactividad

1.1. $[Ti(\eta^5-C_5H_3-1,3-[SiMe_2(NH^tBu)])[SiMe_2(\eta^1-N^tBu)]](N^tBu)(Py)]$ 6:

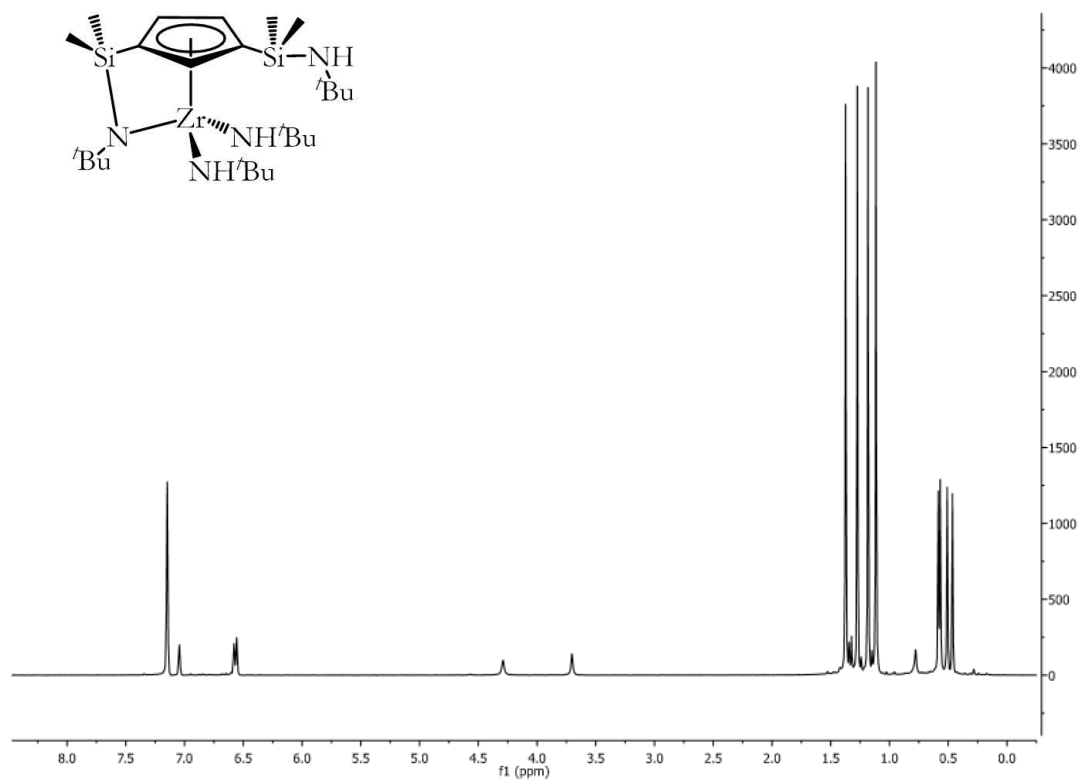


RMN- 1H (400 MHz, C_6D_6 , 25 °C)

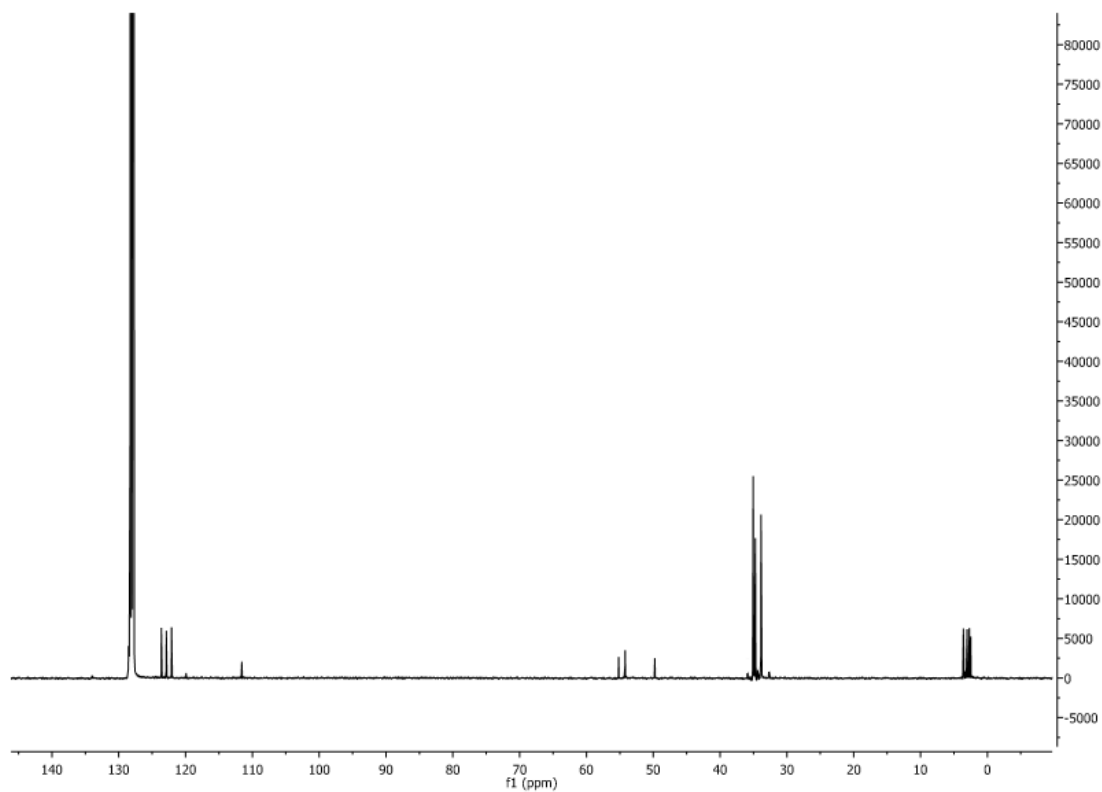


RMN- ^{13}C (100 MHz, C_6D_6 , 25 °C)

1.2. $[Zr\{\eta^5-C_5H_3-1,3-[SiMe_2(NH^tBu)][SiMe_2(\eta^1-N^tBu)]\}(NH^tBu)_2]$ 12:

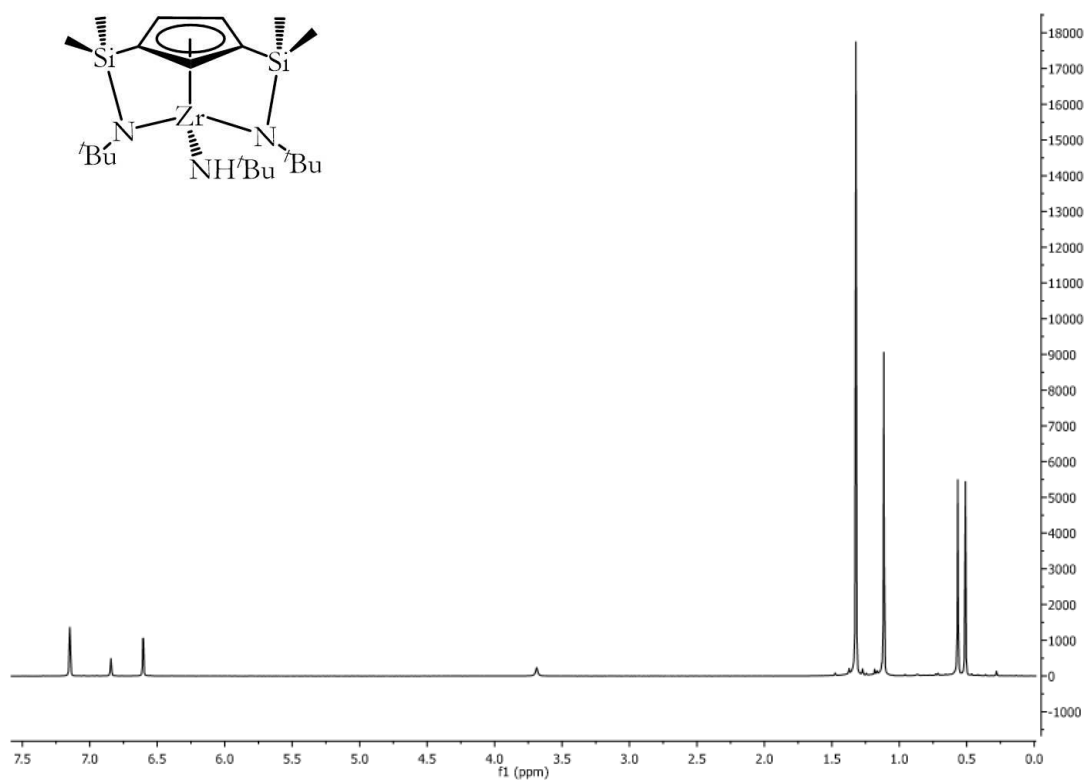


RMN- 1H (400 MHz, C_6D_6 , 25 °C)

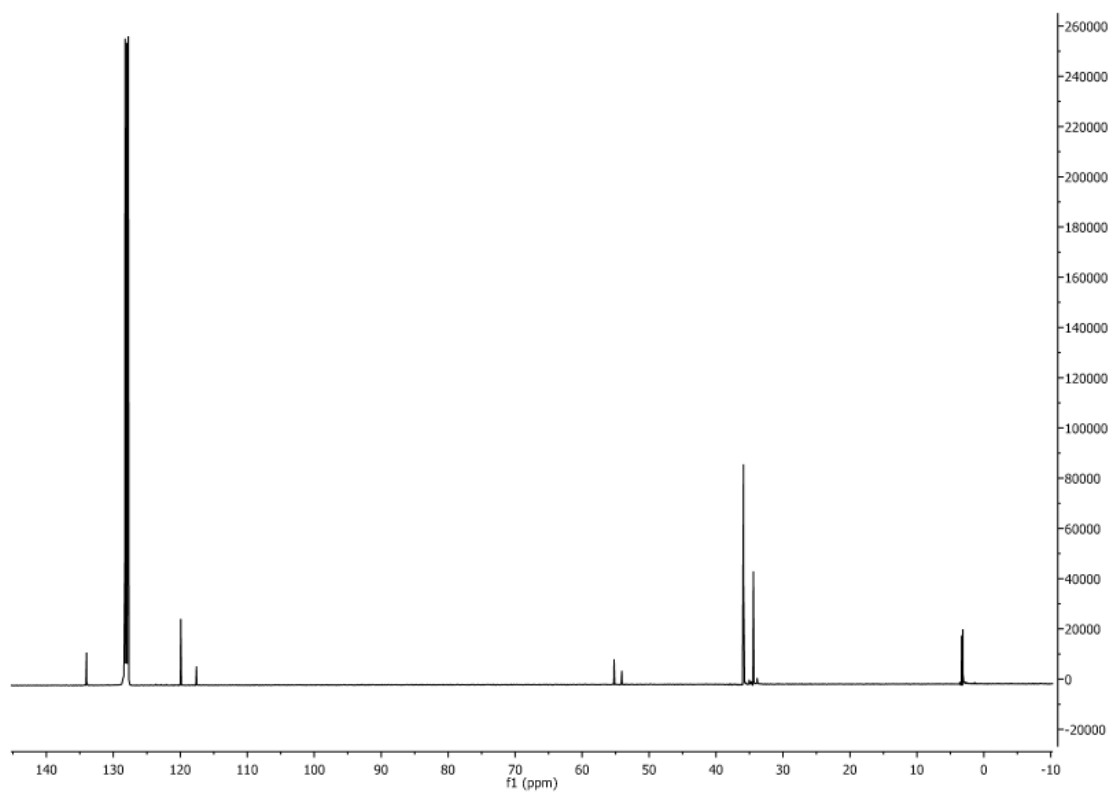


RMN- ^{13}C (100 MHz, C_6D_6 , 25 °C)

1.3. $[\text{Zr}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]_2\}(\text{NH}^t\text{Bu})]$ 13:

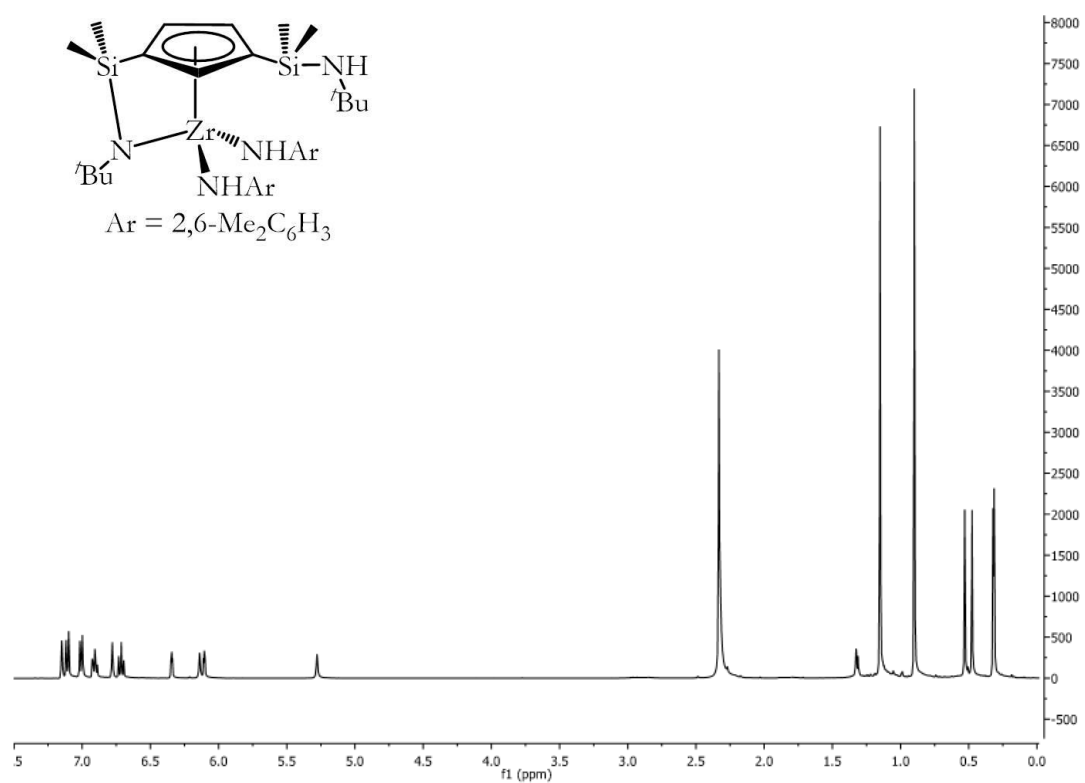


RMN- ^1H (400 MHz, C_6D_6 , 25 °C)

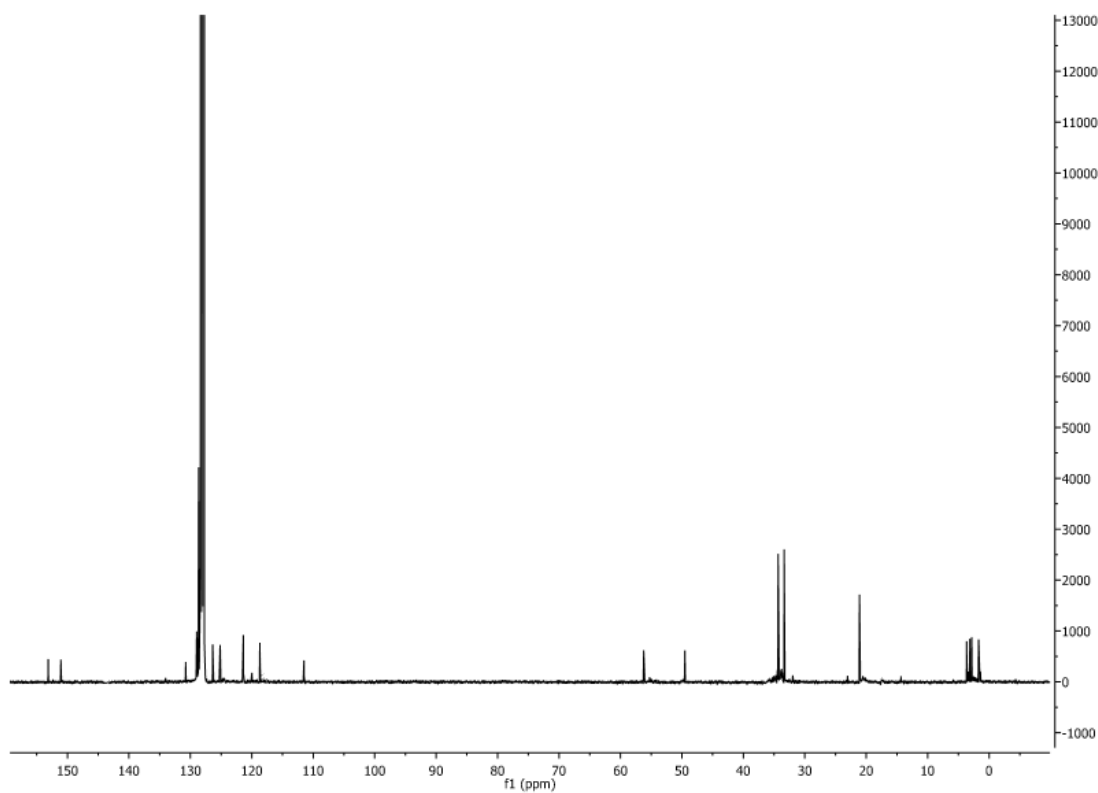


RMN- ^{13}C (100 MHz, C_6D_6 , 25 °C)

1.4. $[Zr\{\eta^5-C_5H_3-1,3-[SiMe_2(NH^tBu)][SiMe_2(\eta^1-N^tBu)]\}(NH[2,6-Me_2C_6H_3])_2]$ 15:

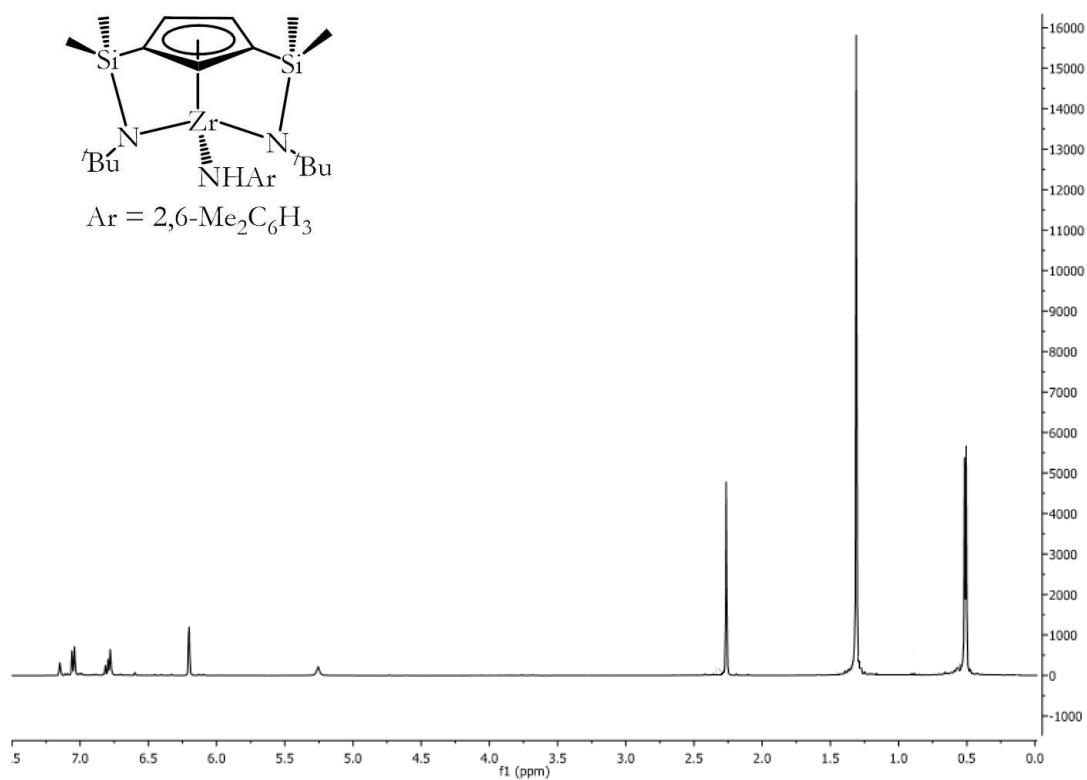


RMN- 1H (400 MHz, C_6D_6 , 25 °C)

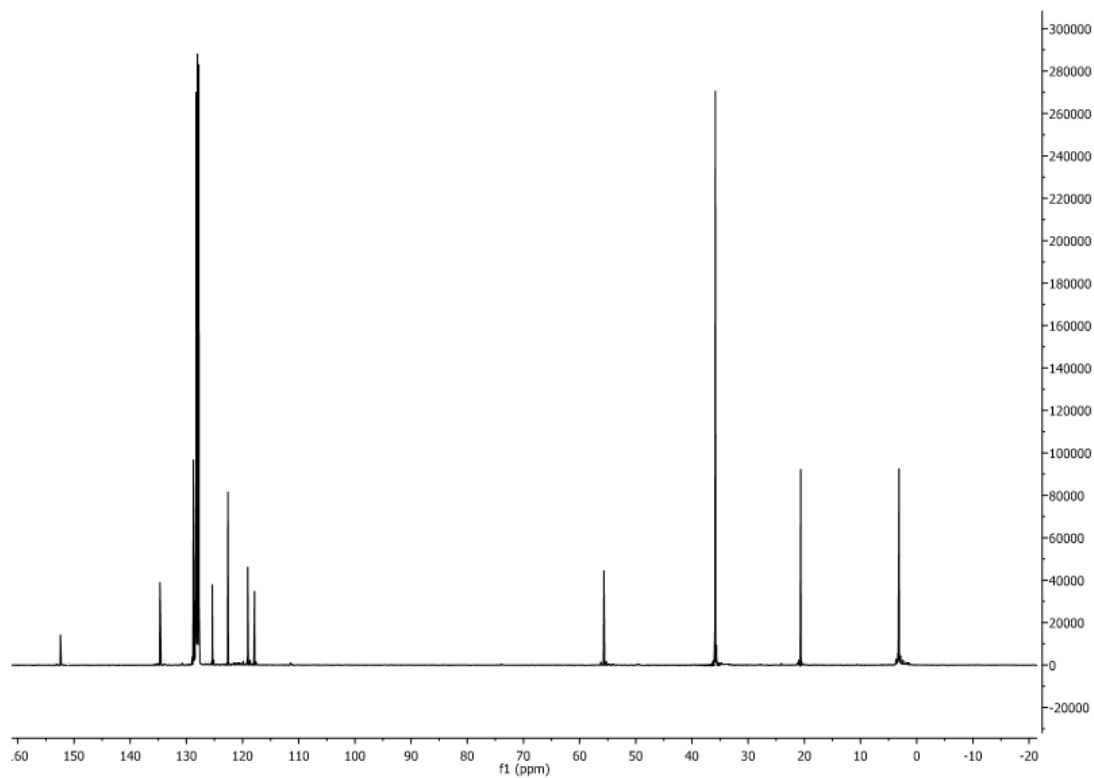


RMN- ^{13}C (100 MHz, C_6D_6 , 25 °C)

1.5. $[Zr\{\eta^5-C_5H_3-1,3-[SiMe_2(\eta^1-N^tBu)]_2\}(NH[2,6-Me_2C_6H_3])]$ 16:

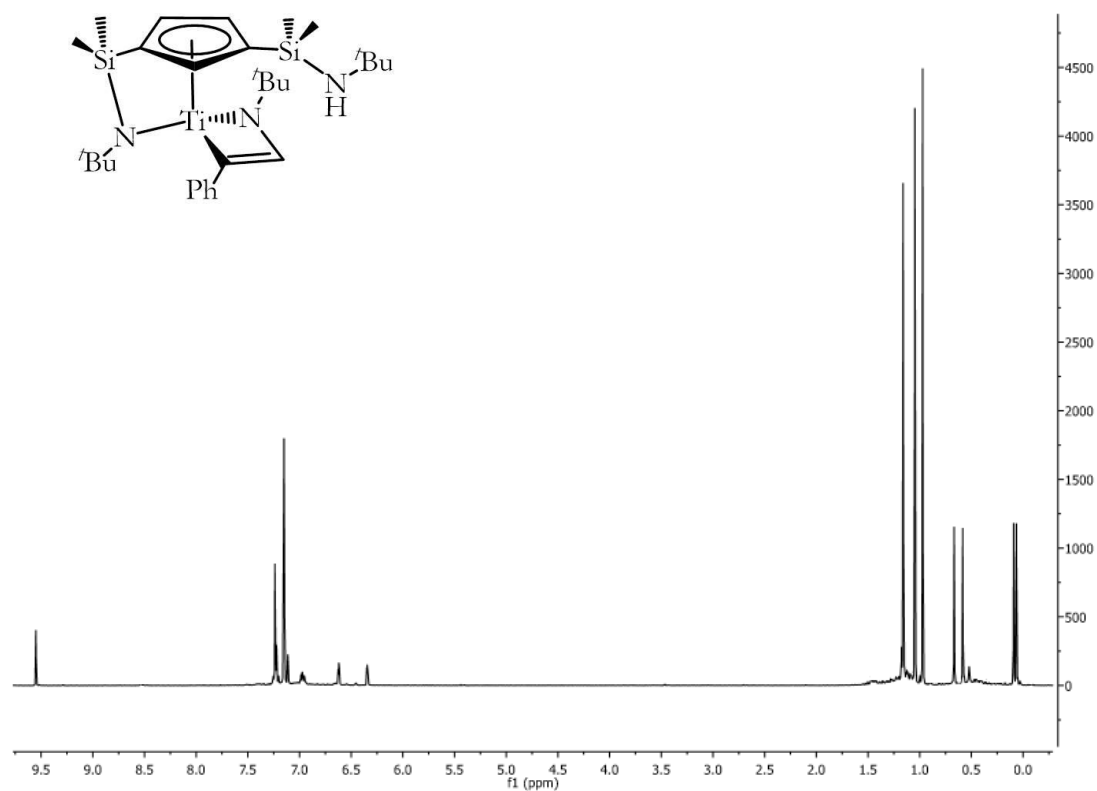


RMN- 1H (400 MHz, C_6D_6 , 25 °C)

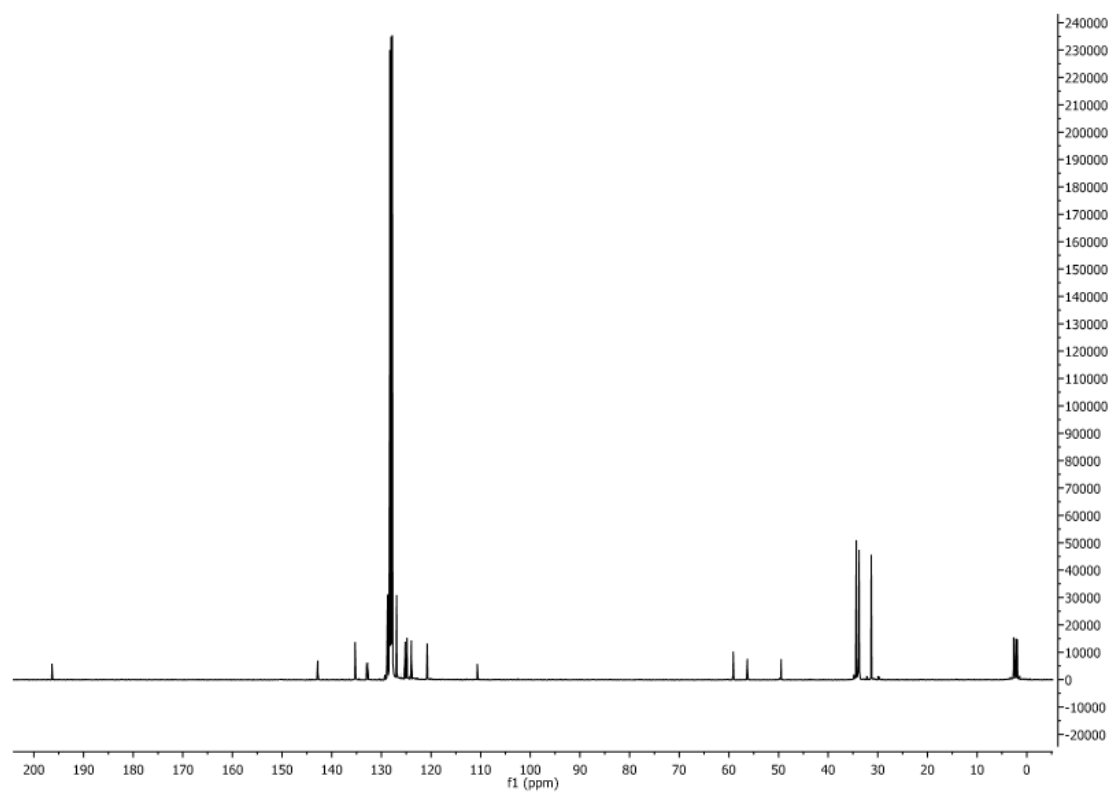


RMN- ^{13}C (100 MHz, C_6D_6 , 25 °C)

1.6. $[Ti\{\eta^5-C_5H_3-1,3-[SiMe_2(NH^tBu)][SiMe_2(\eta^1-N^tBu)]\}\{\kappa^2-N(^tBu)CH=C(C_6H_5)\}]$ 18:

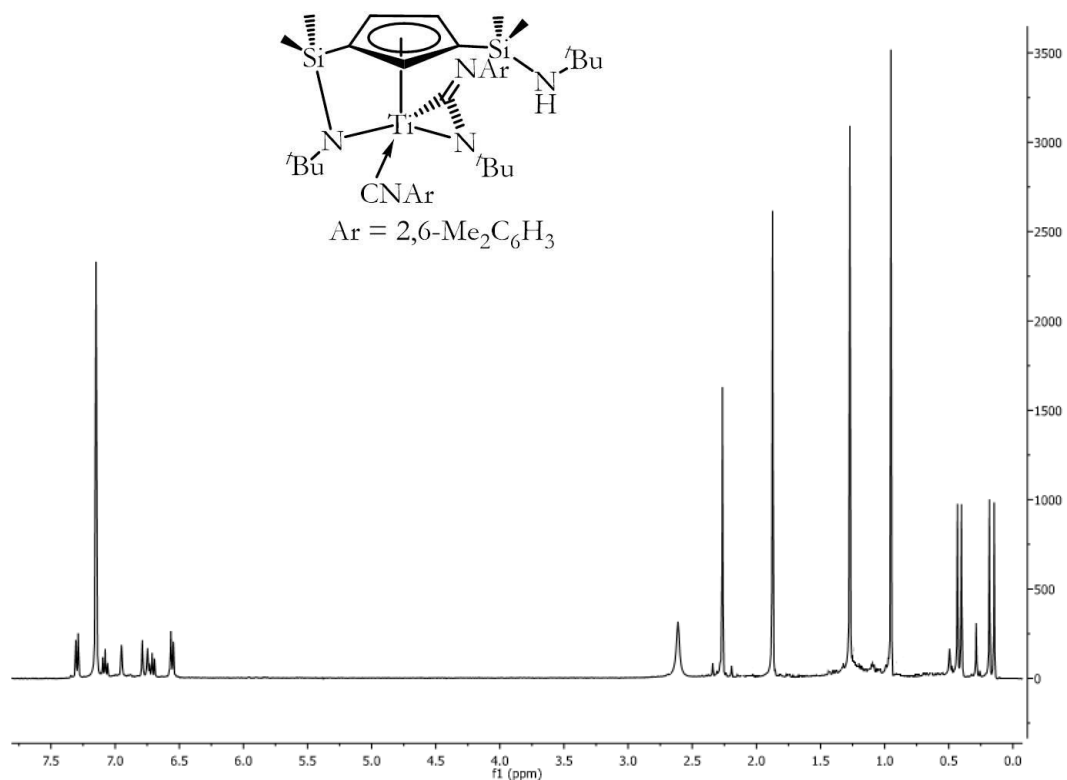


RMN- 1H (400 MHz, C_6D_6 , 25 °C)

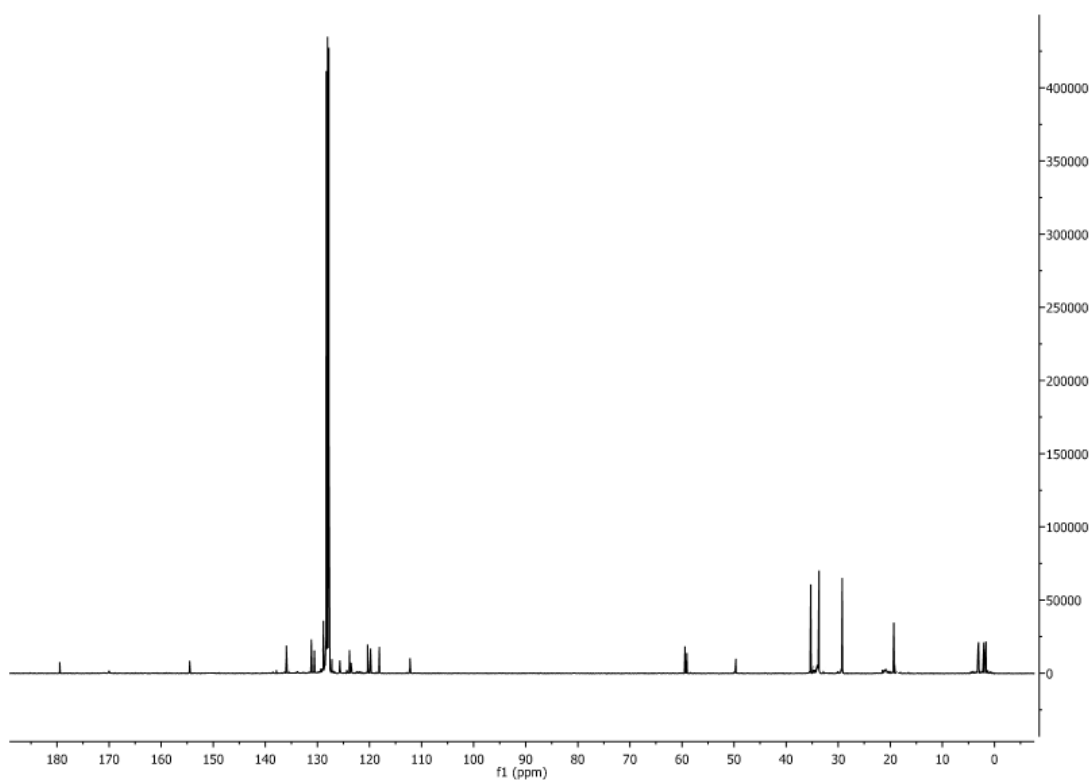


RMN- ^{13}C (100 MHz, C_6D_6 , 25 °C)

1.7. $[Ti(\eta^5-C_5H_3-1,3-[SiMe_2(NH^tBu)]_2)[SiMe_2(\eta^1-N^tBu)]\{\eta^2-N^tBu\}C=N(2,6-Me_2C_6H_3)\{CN(2,6-Me_2C_6H_3)\}] 20$:

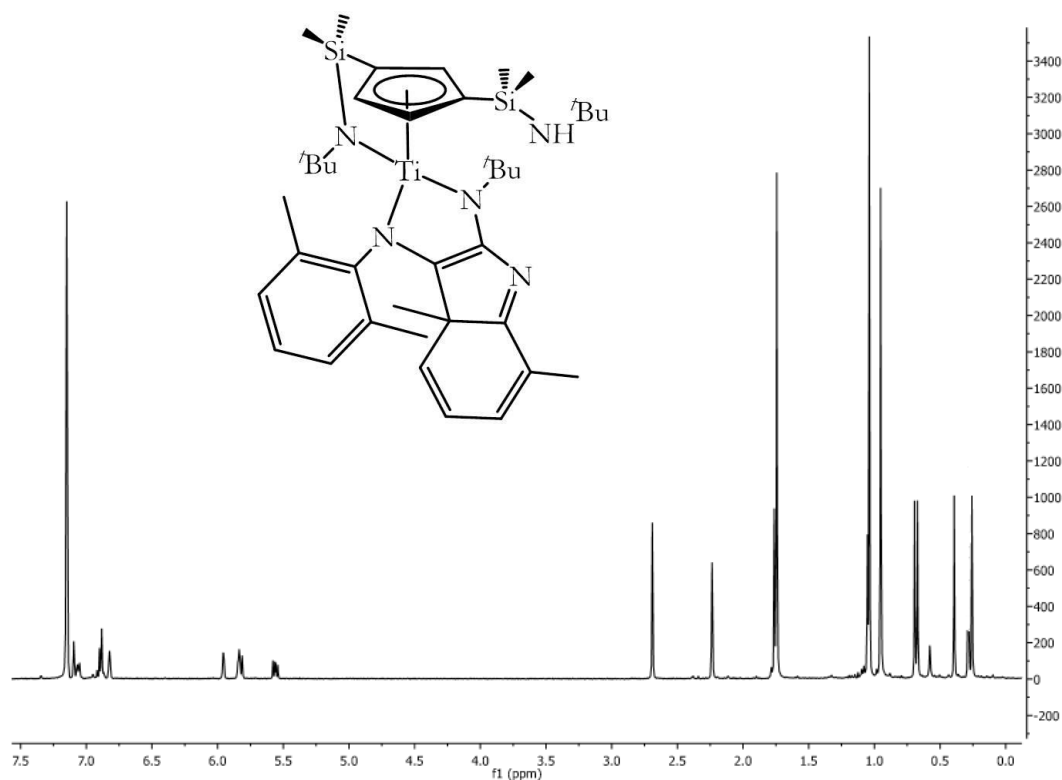


RMN- 1H (400 MHz, C₆D₆, 25 °C)

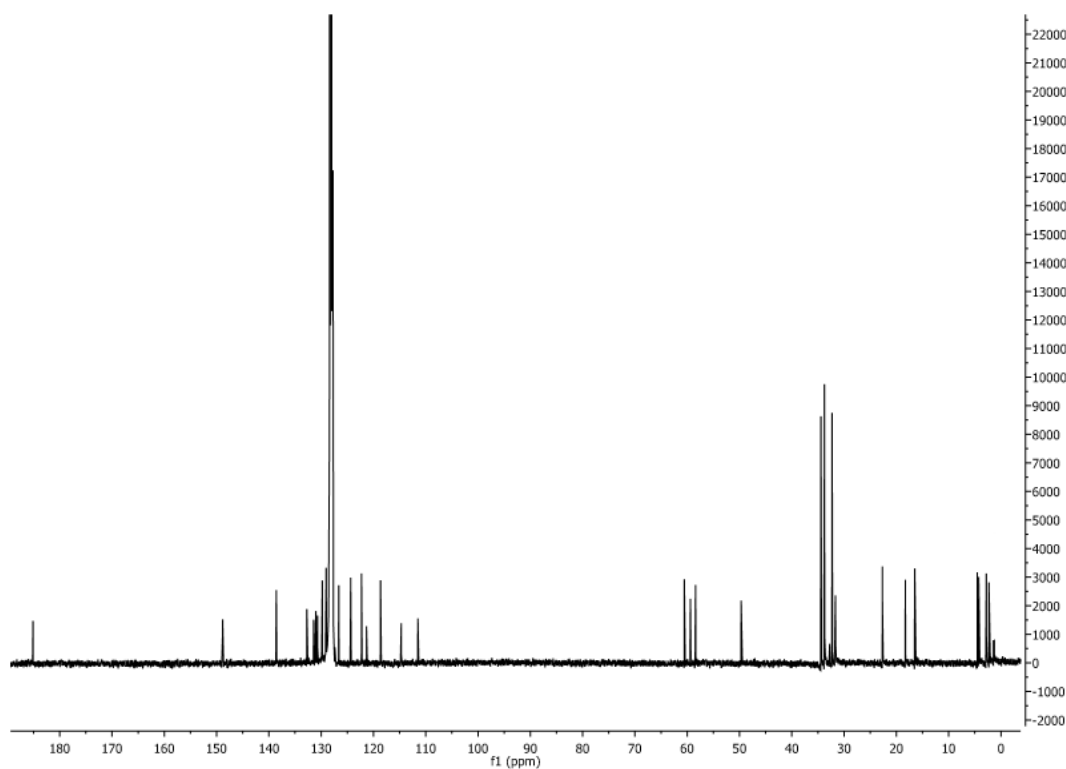


RMN- ^{13}C (100 MHz, C₆D₆, 25 °C)

1.8. $[\text{Ti}\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-1,3-}[\text{SiMe}_2(\text{NH}^t\text{Bu})]\}[\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-N}^t\text{Bu})]\{2\text{-}[\eta^1\text{-N}^t\text{Bu}]\text{-3-}[\eta^1\text{-N}(2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3)]\text{-4,8-Me}_2\text{C}_8\text{H}_3\text{N}\}]$ ($\text{C}_8\text{H}_3\text{N}$ corresponde al esqueleto del indol) 21:



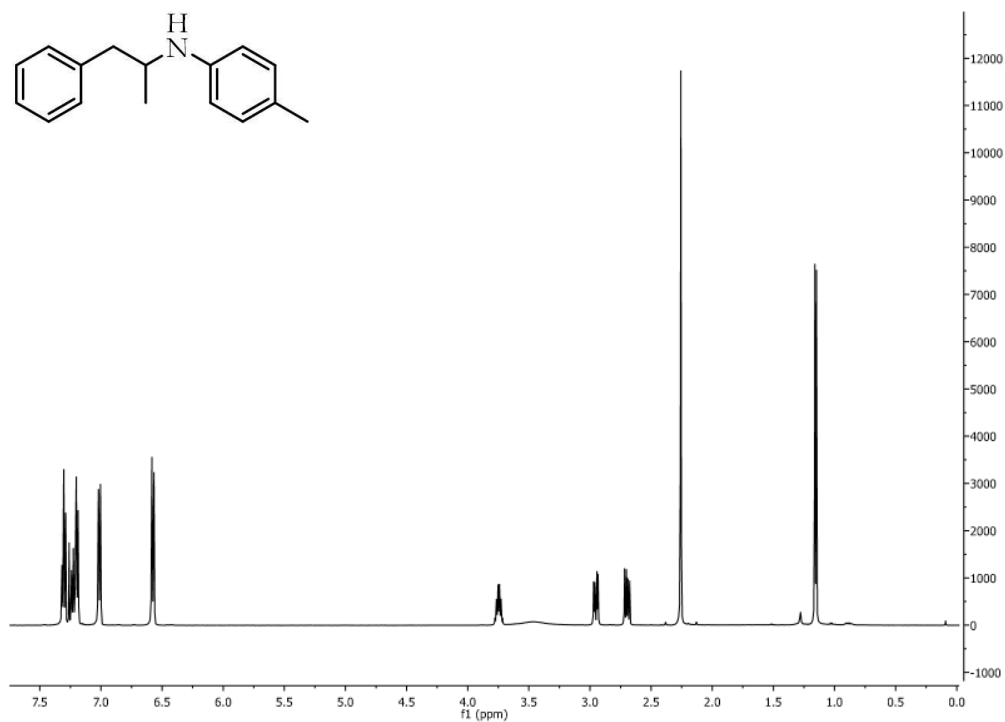
RMN- ^1H (400 MHz, C_6D_6 , 25 °C)



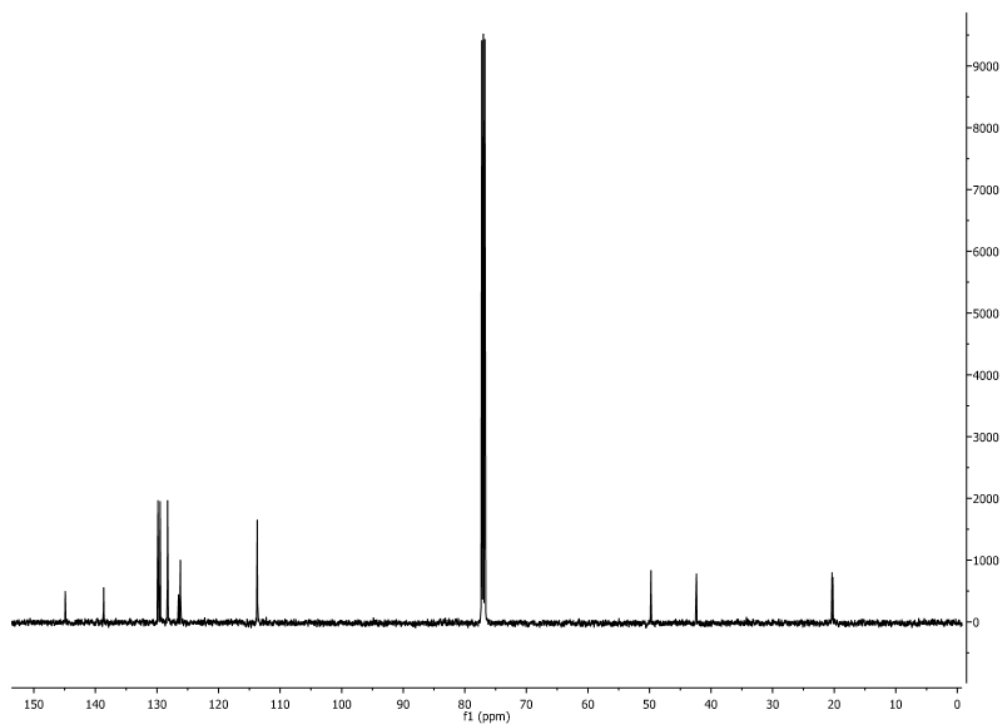
RMN- ^{13}C (100 MHz, C_6D_6 , 25 °C)

2. Productos de hidroaminación obtenidos en los procesos catalíticos

2.1. N-(2-Fenil-1-metiletil)-4-metilanilina 23a:

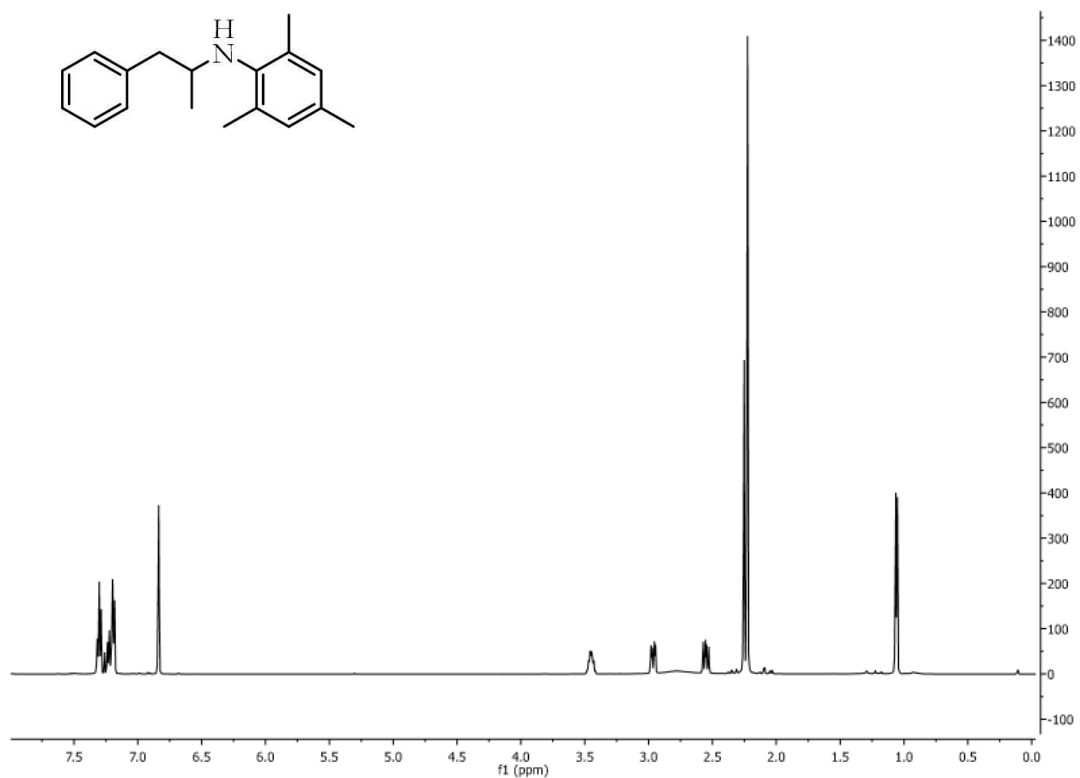


RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C)

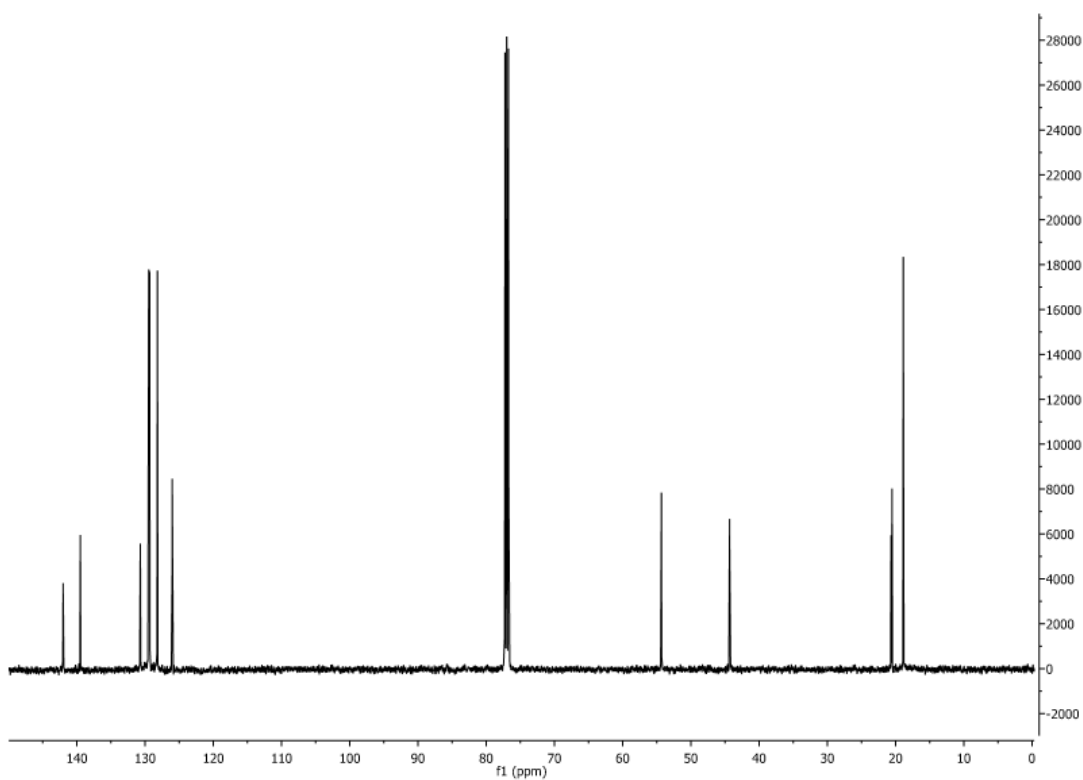


RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C)

2.2. *N*-(2-Fenil-1-metiletil)-2,4,6-trimetilanilina 24a:

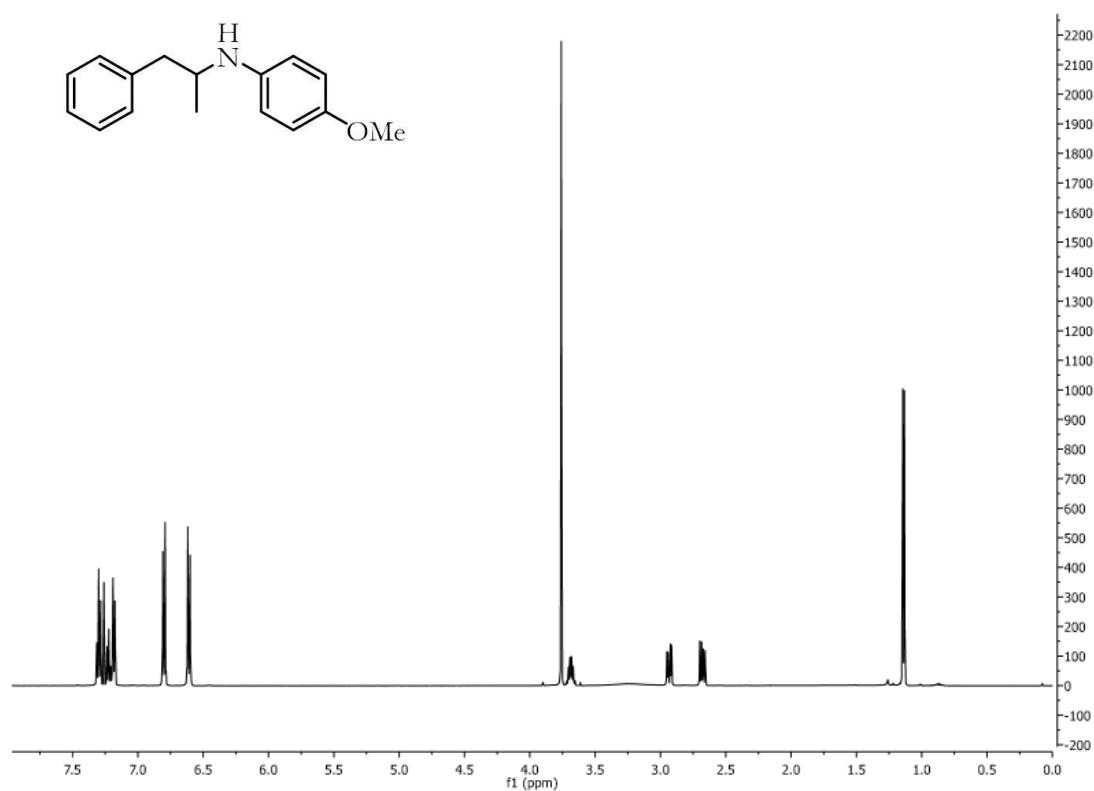


RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C)

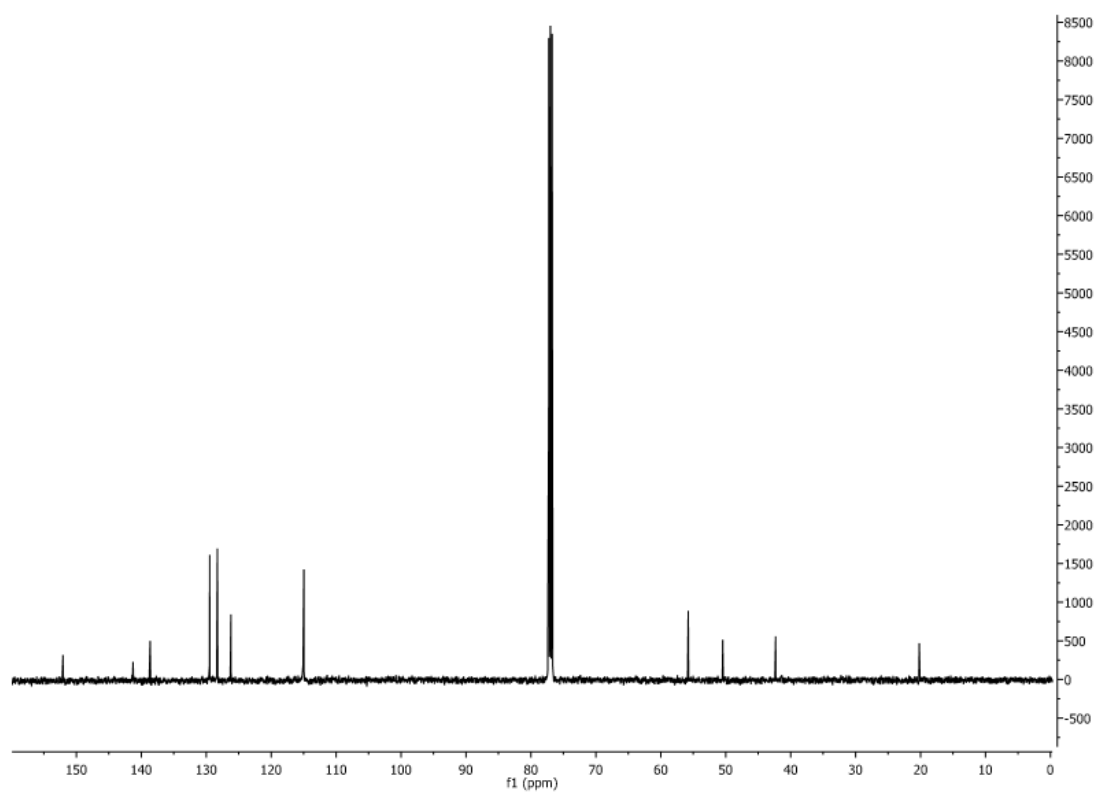


RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C)

2.3. *N*-(2-Fenil-1-metiletil)-4-metoxianilina 25a:

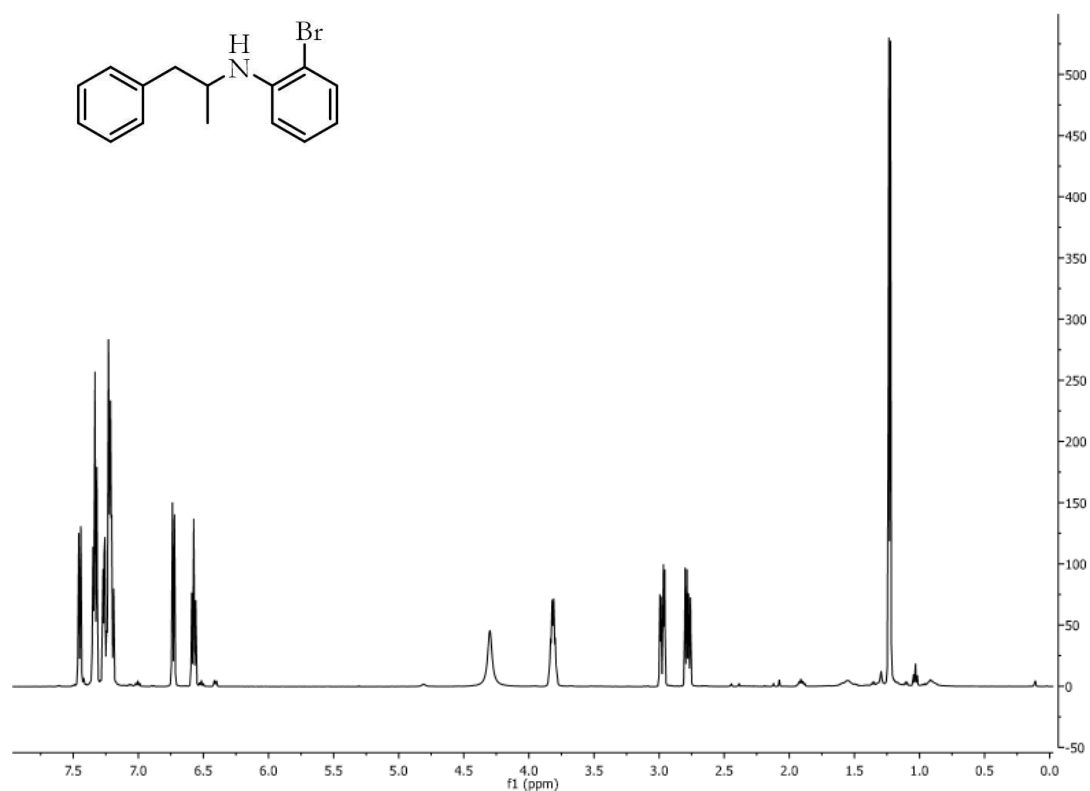


RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C)

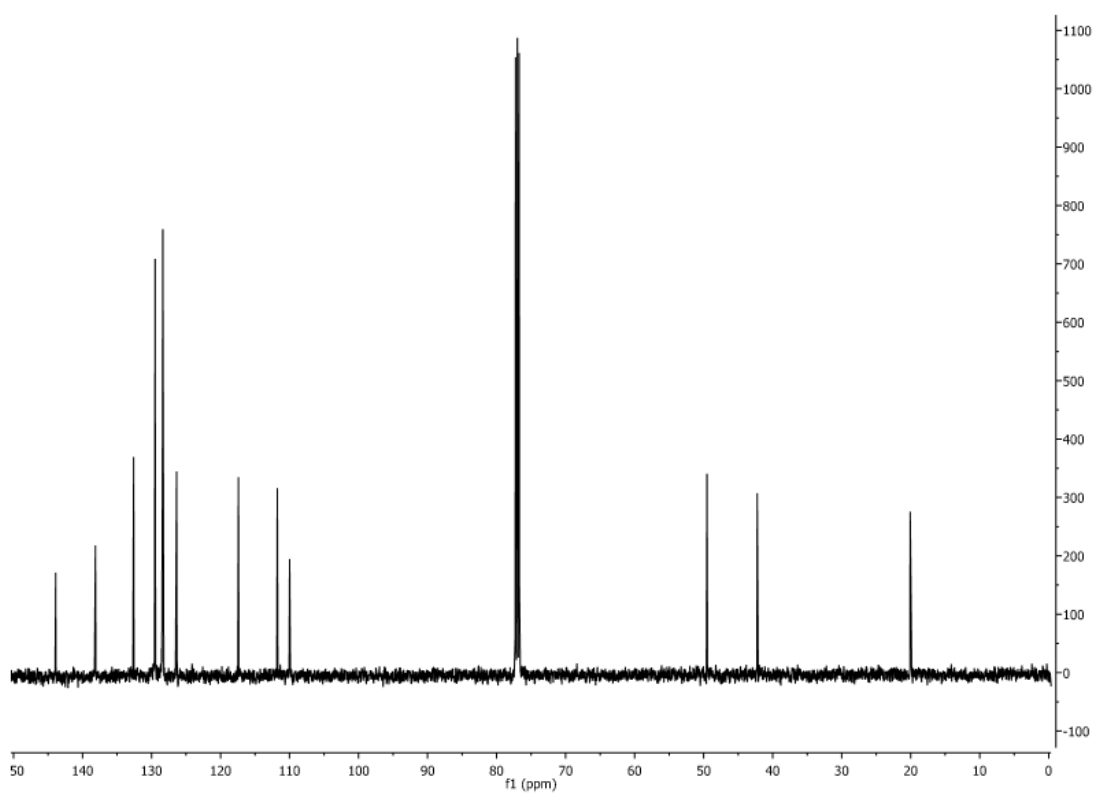


RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C)

2.4. 2-Bromo-N-(2-fenil-1-metiletil)anilina 26a:

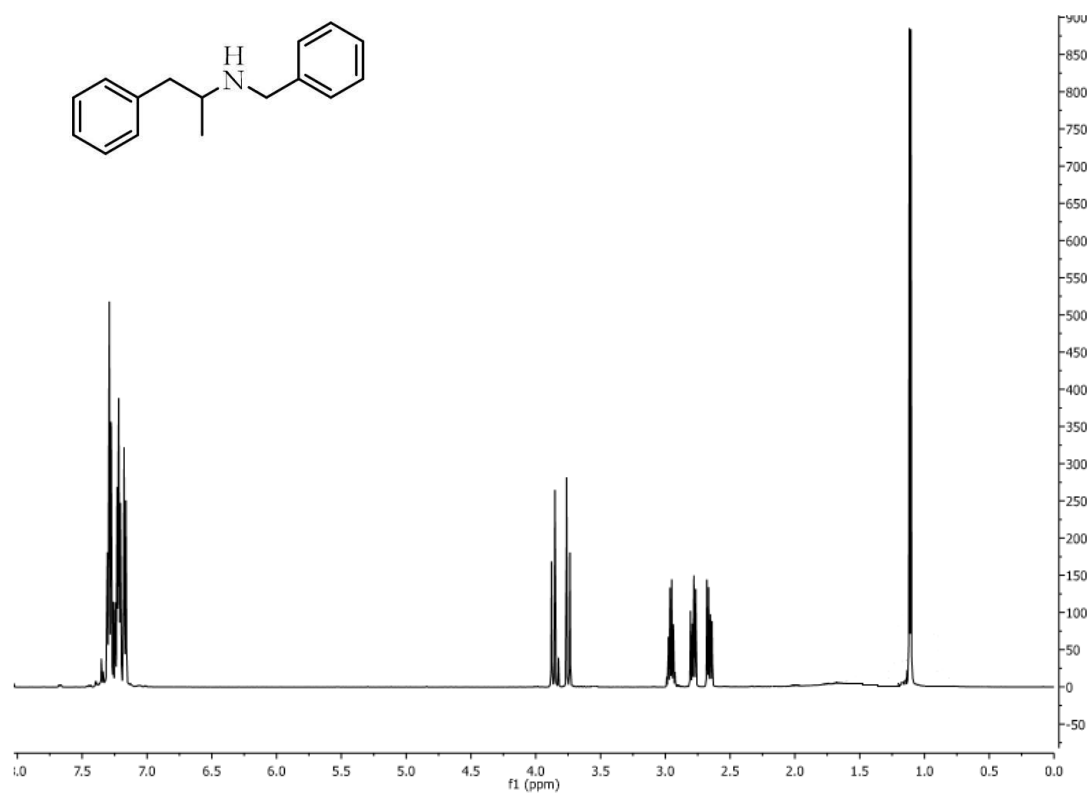


RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

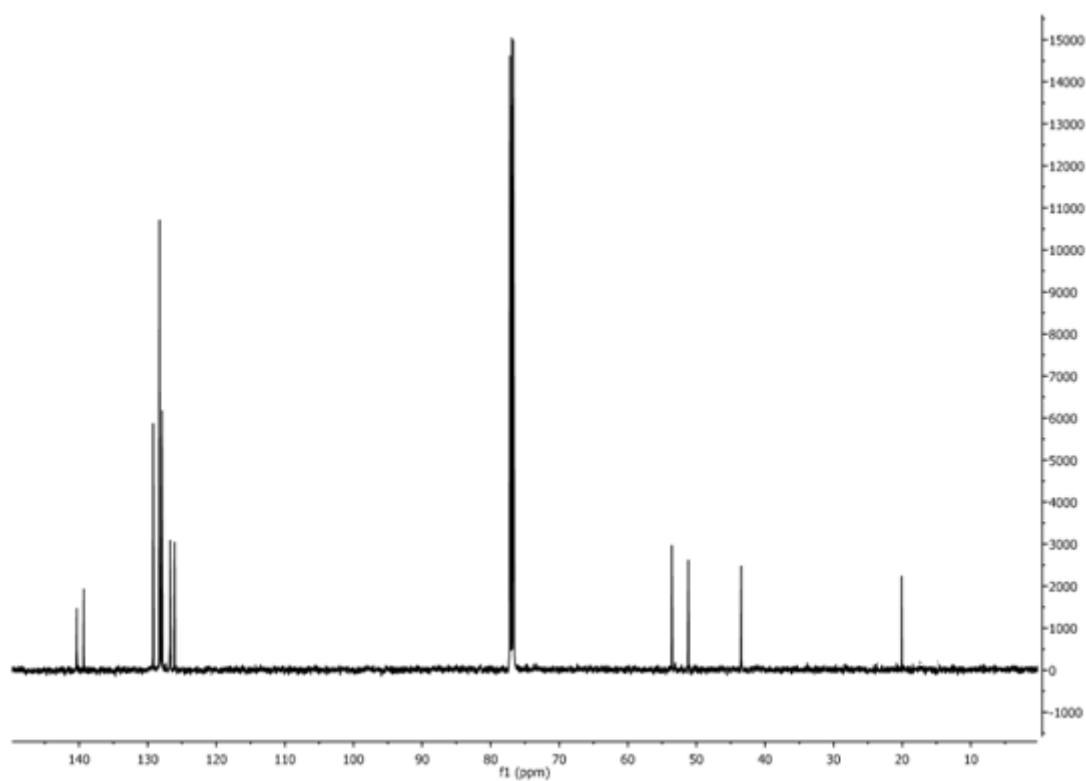


RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

2.5. 2-Bencilamino-1-fenilpropano 27a:

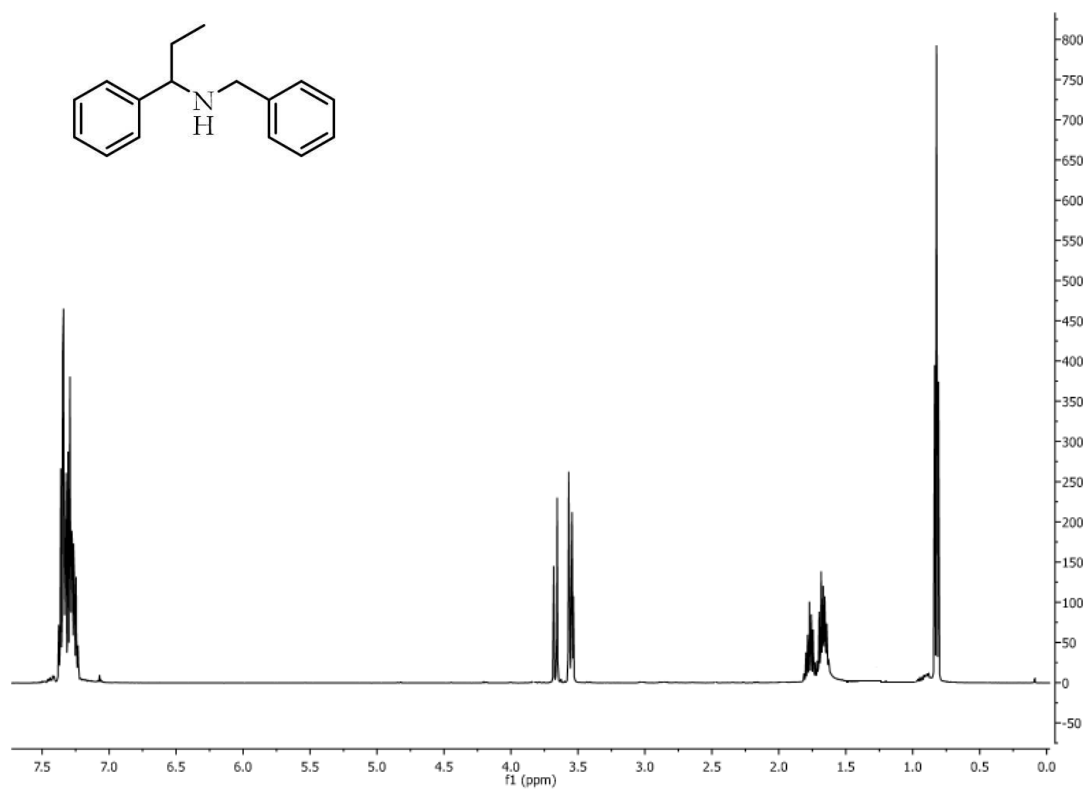


RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C)

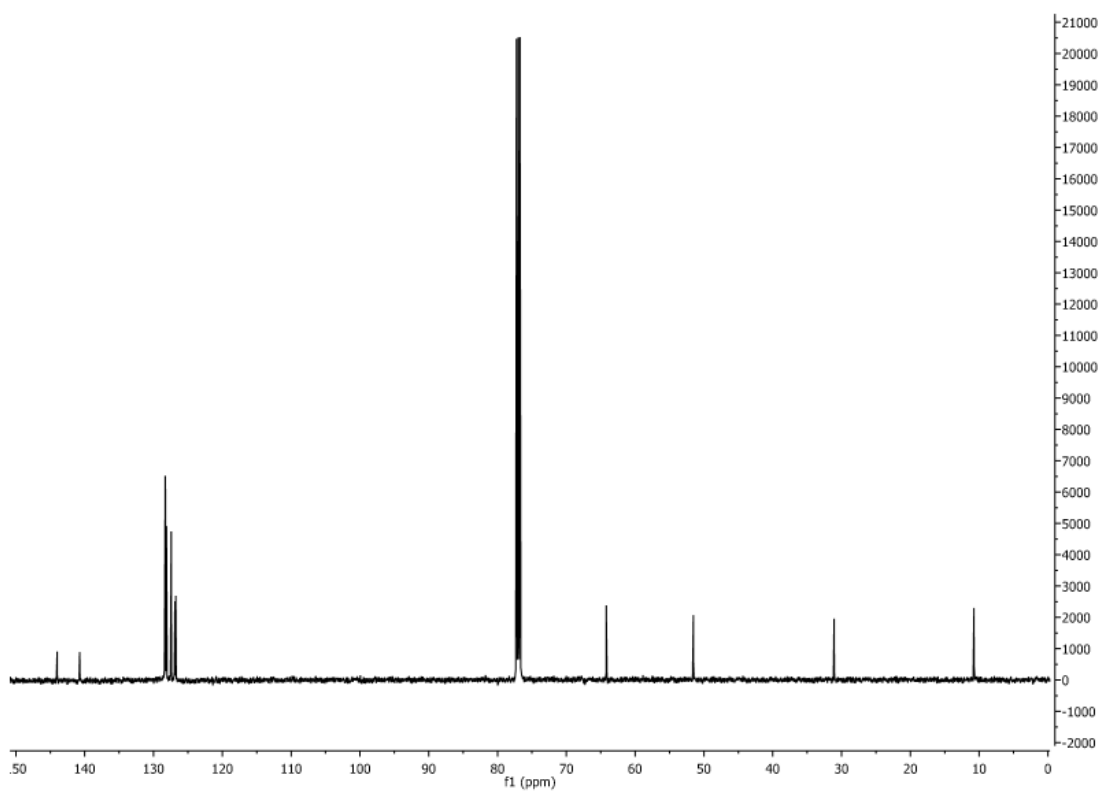


RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C)

2.6. 1-Bencilamino-1-fenilpropano 276:

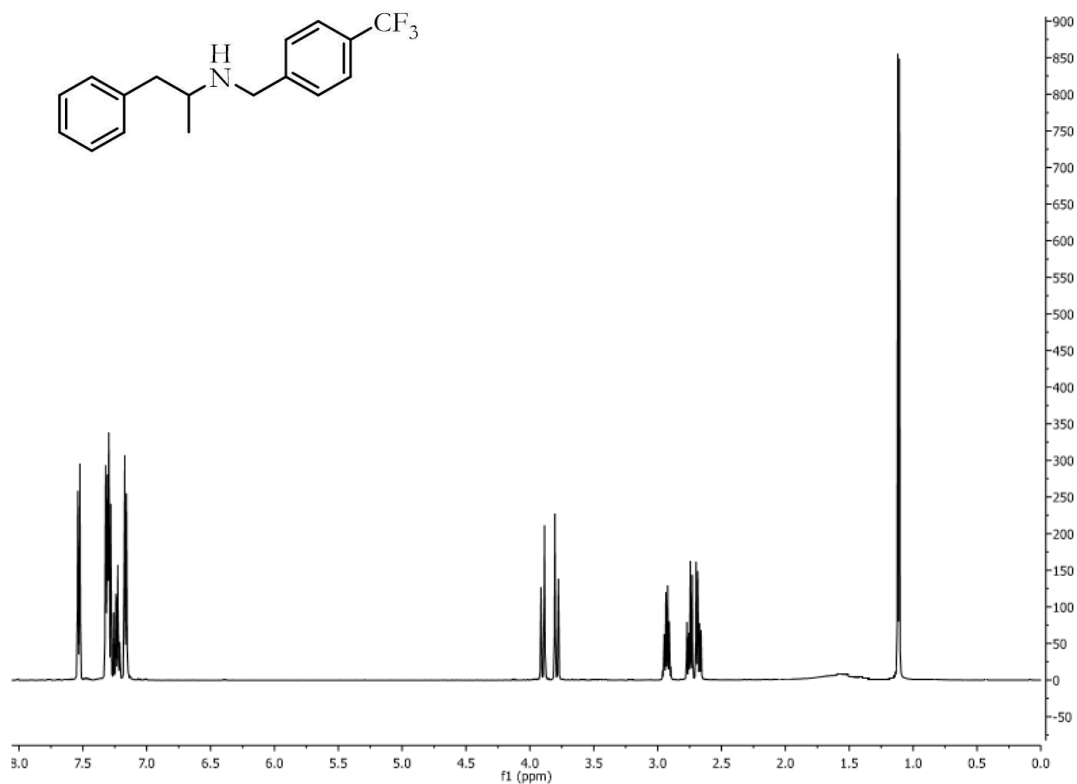


RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C)

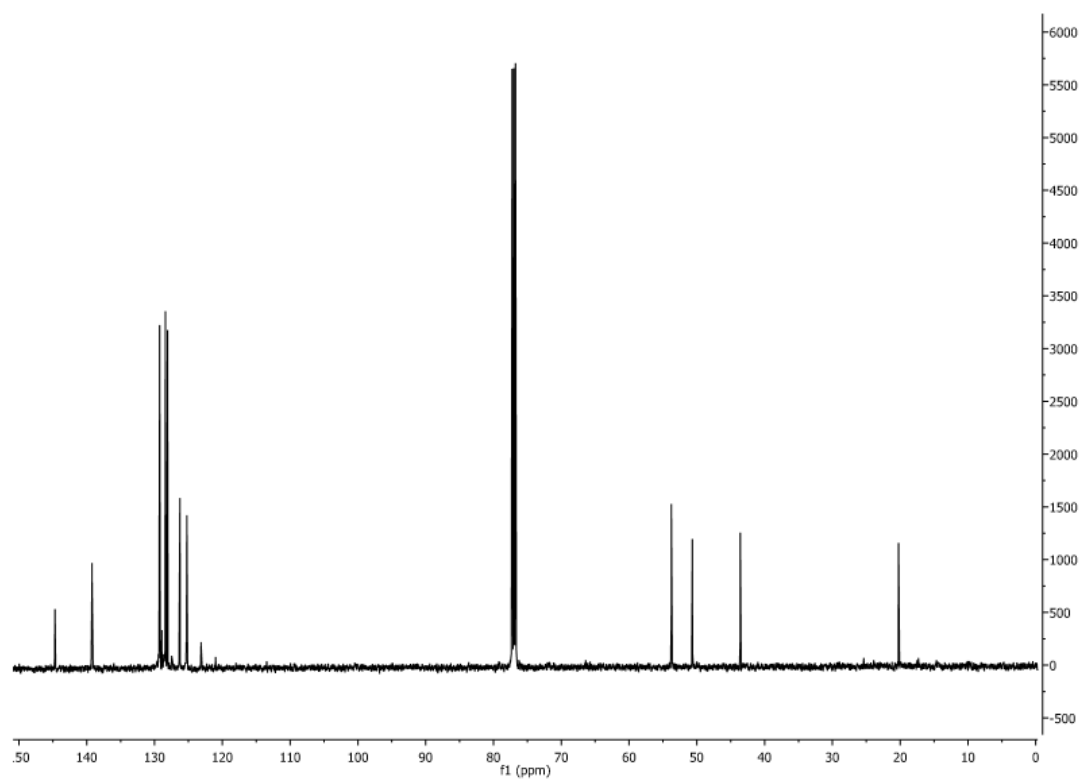


RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C)

2.7. *N*-(2-Fenil-1-metiletil)-4-trifluorometilbencilamina 28a:

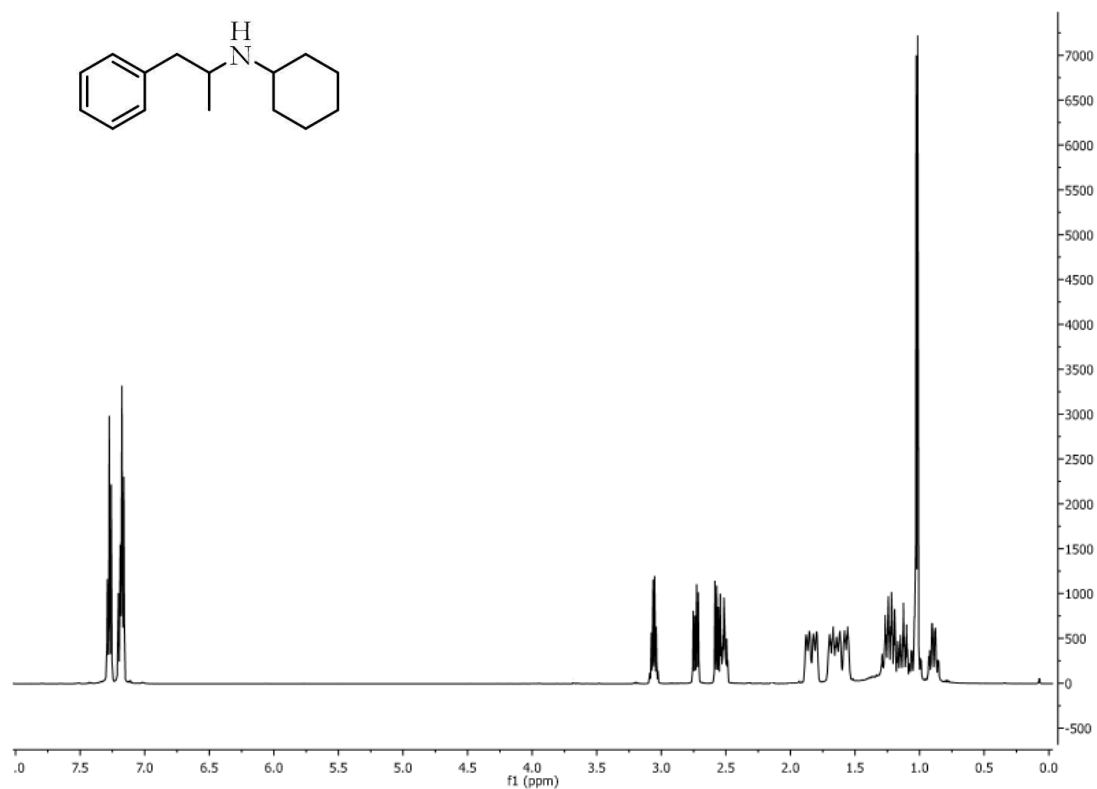


RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C)

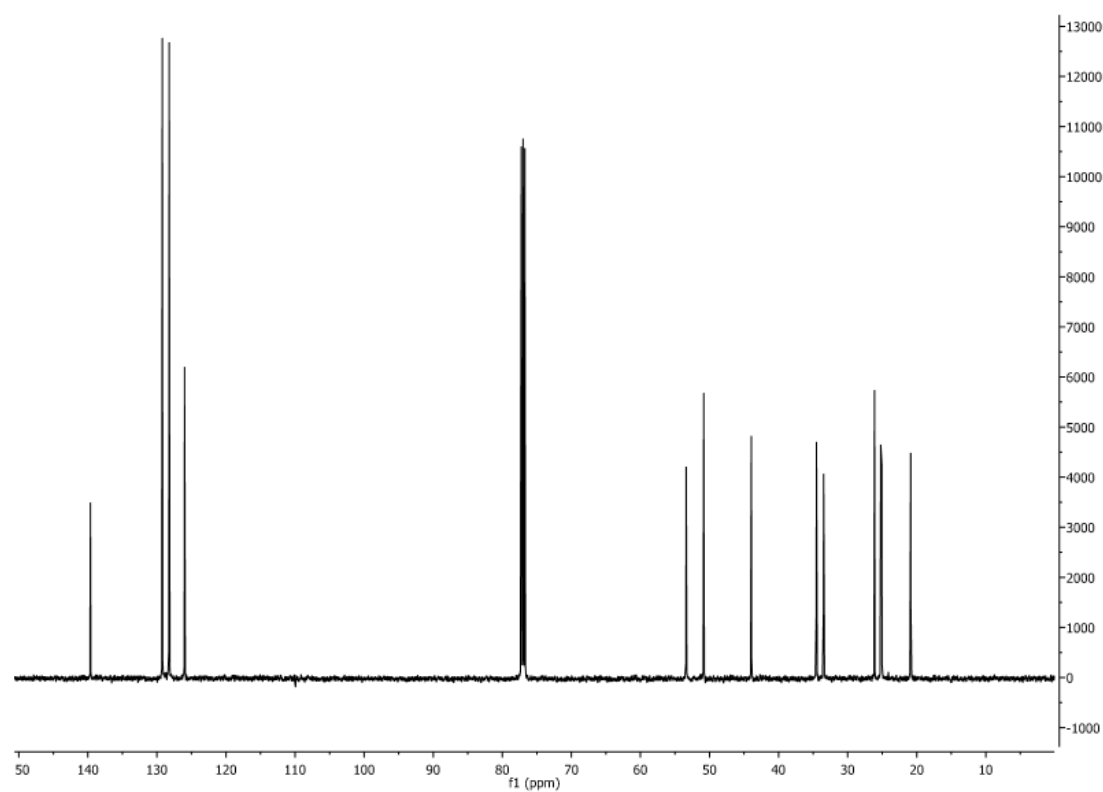


RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C)

2.8. 2-Ciclohexilamino-1-fenilpropano 29a:

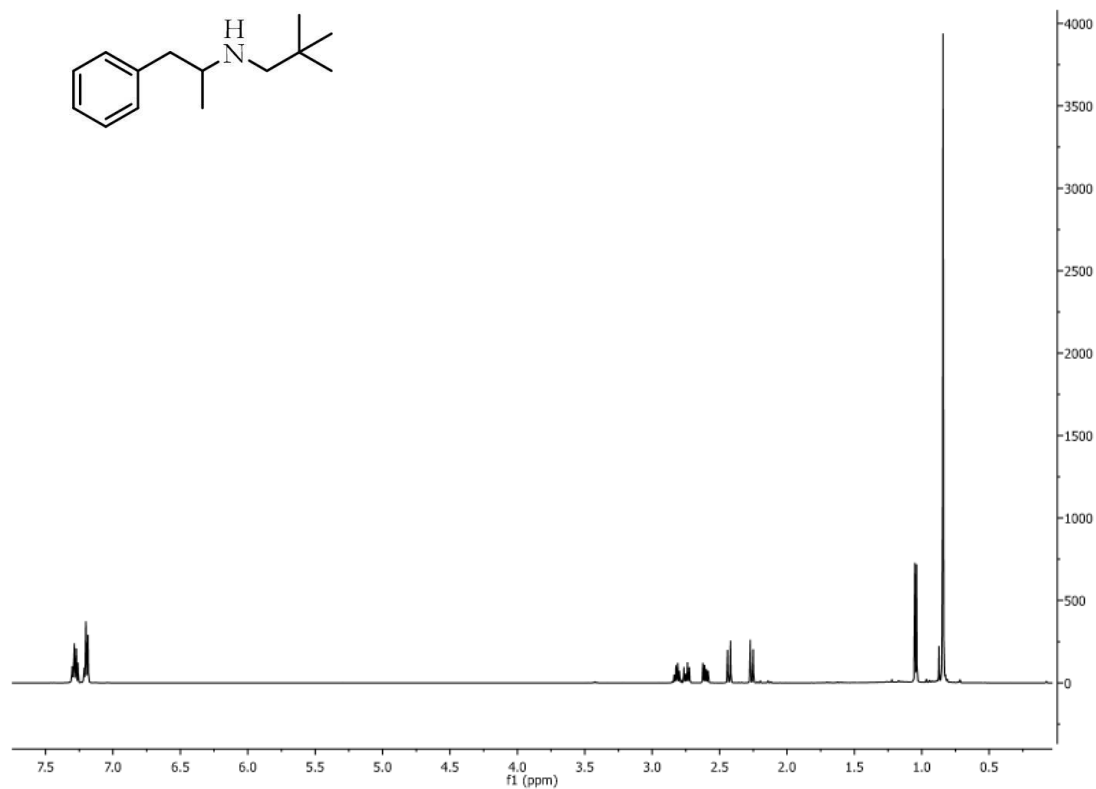


RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

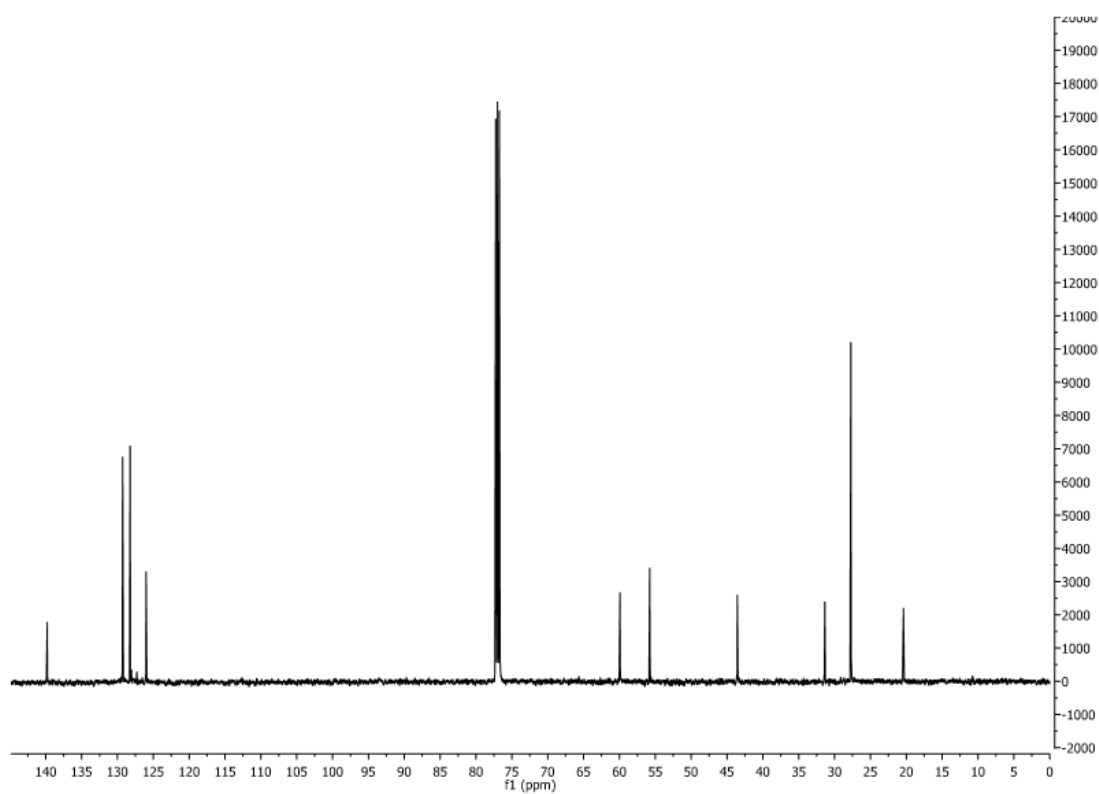


RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

2.9. 1-Fenil-2-neopentilaminopropano 30a:

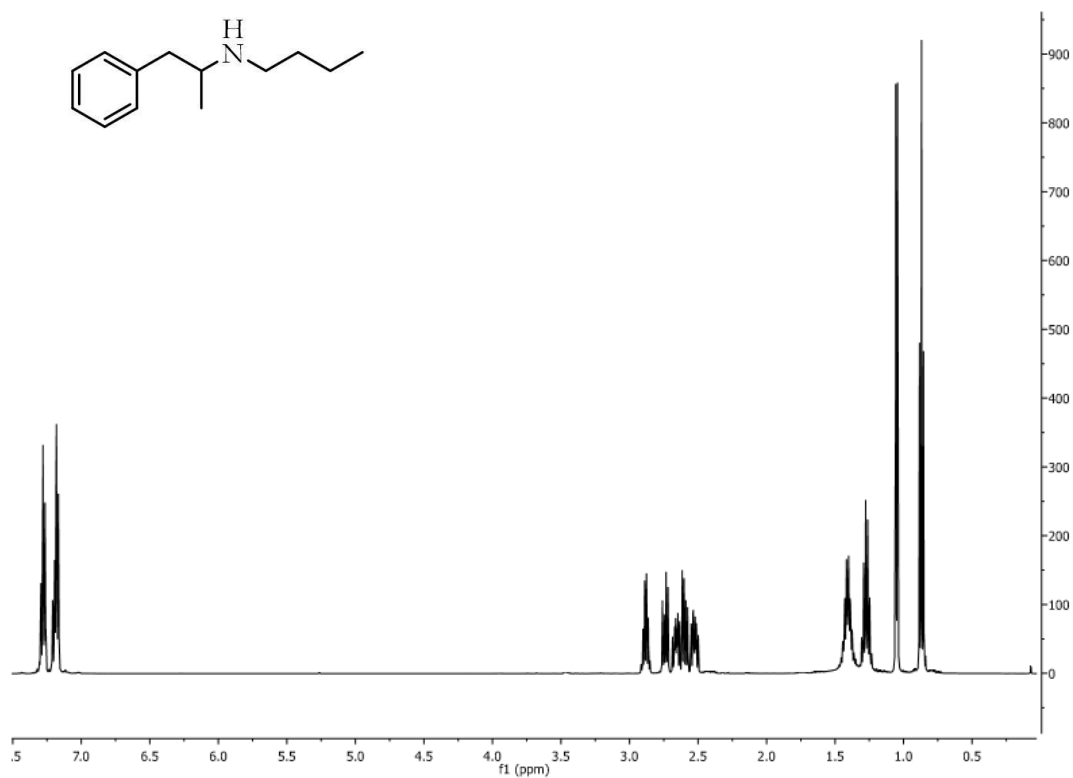


RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C)

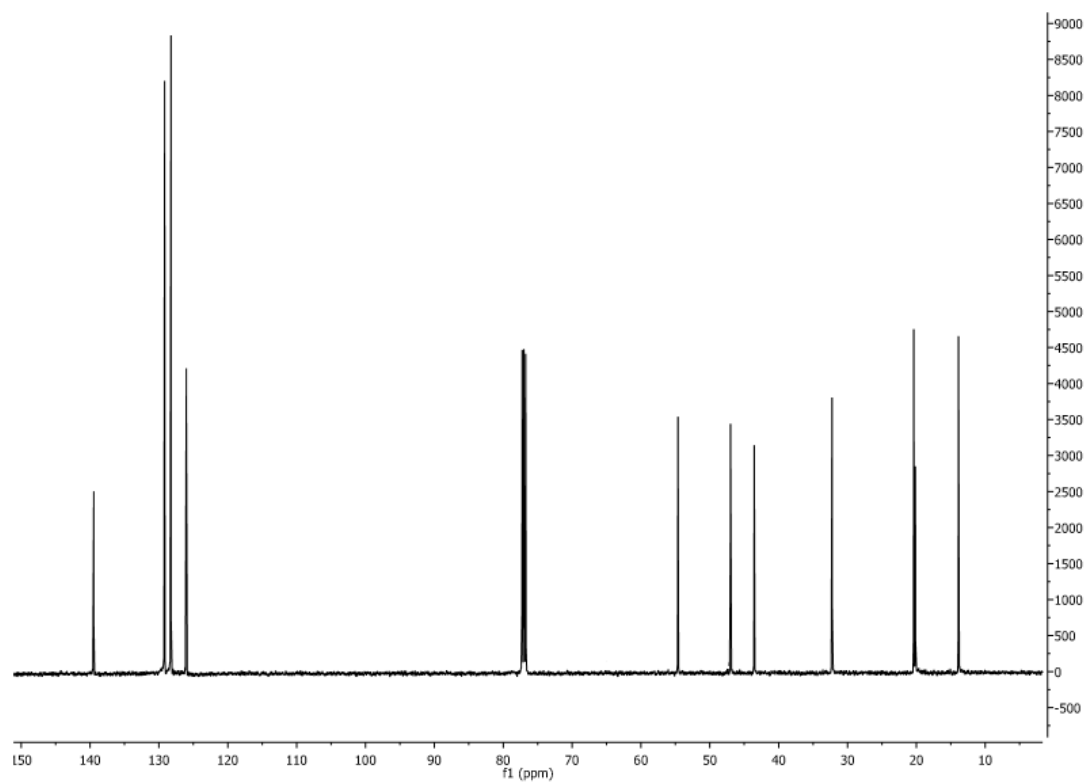


RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C)

2.10. *N*-(1-Fenilpropan-2-il)butano-1-amina 31a:

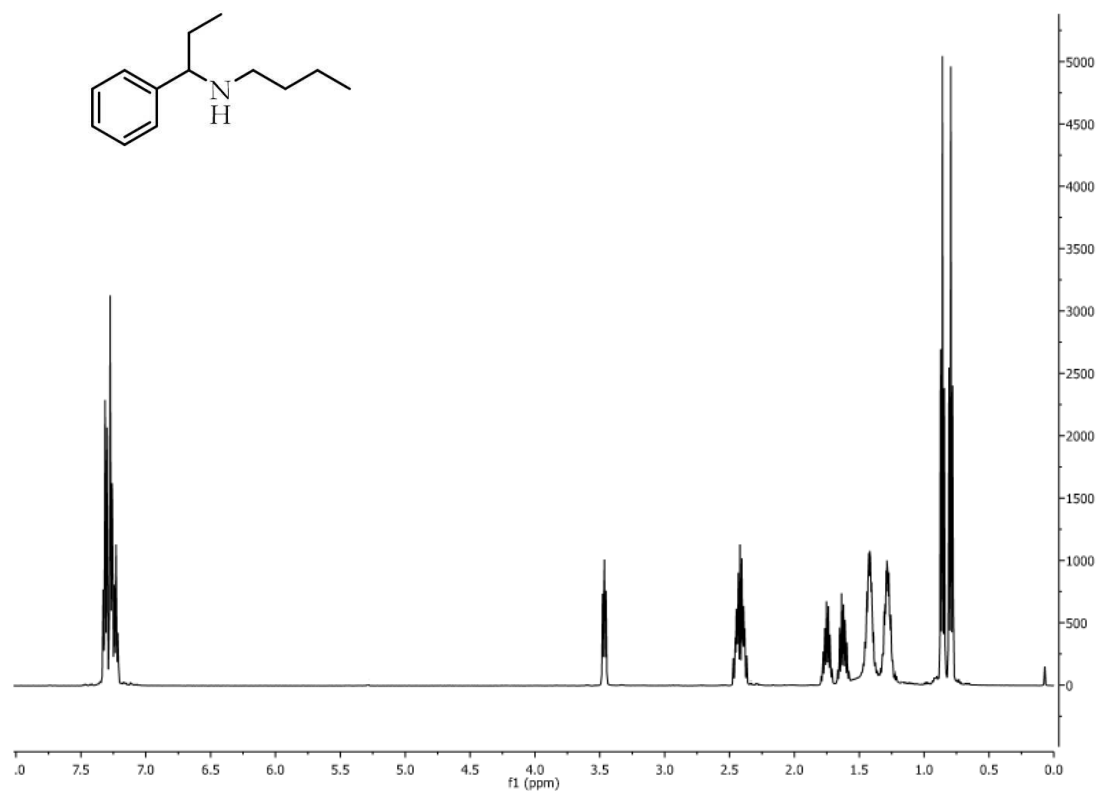


RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C)

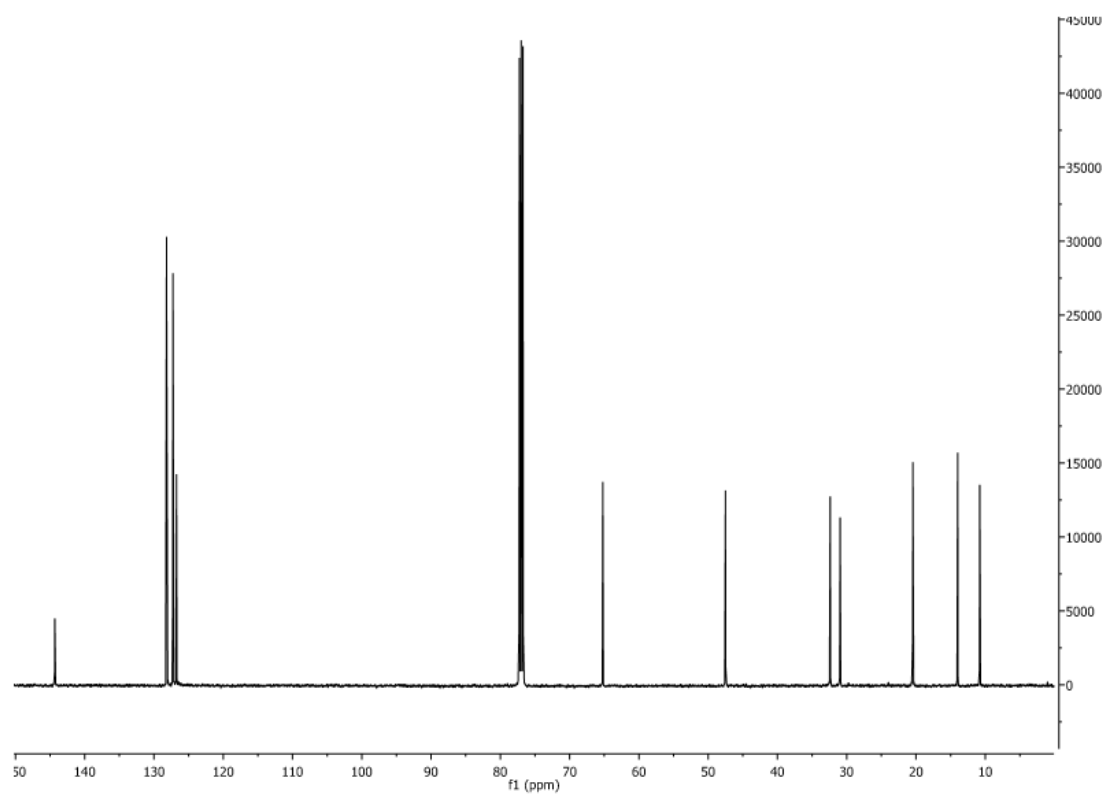


RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C)

2.11. *N*-(1-Fenilpropan-1-il)butano-1-amina 316:

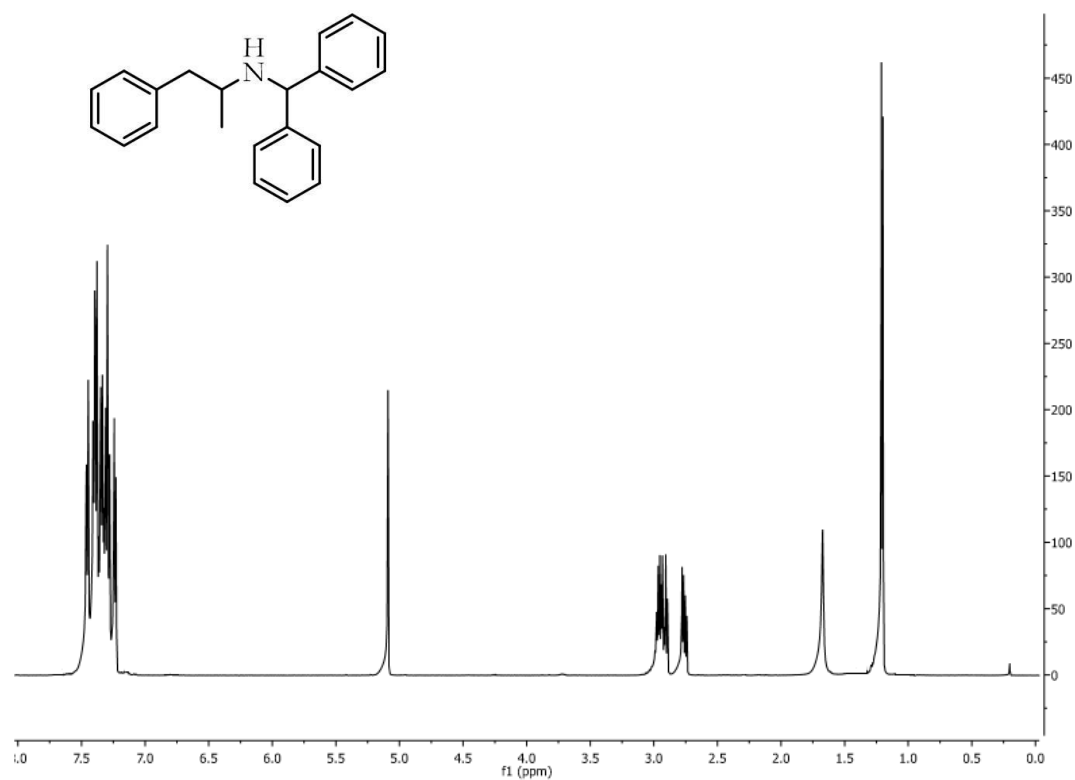


RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C)

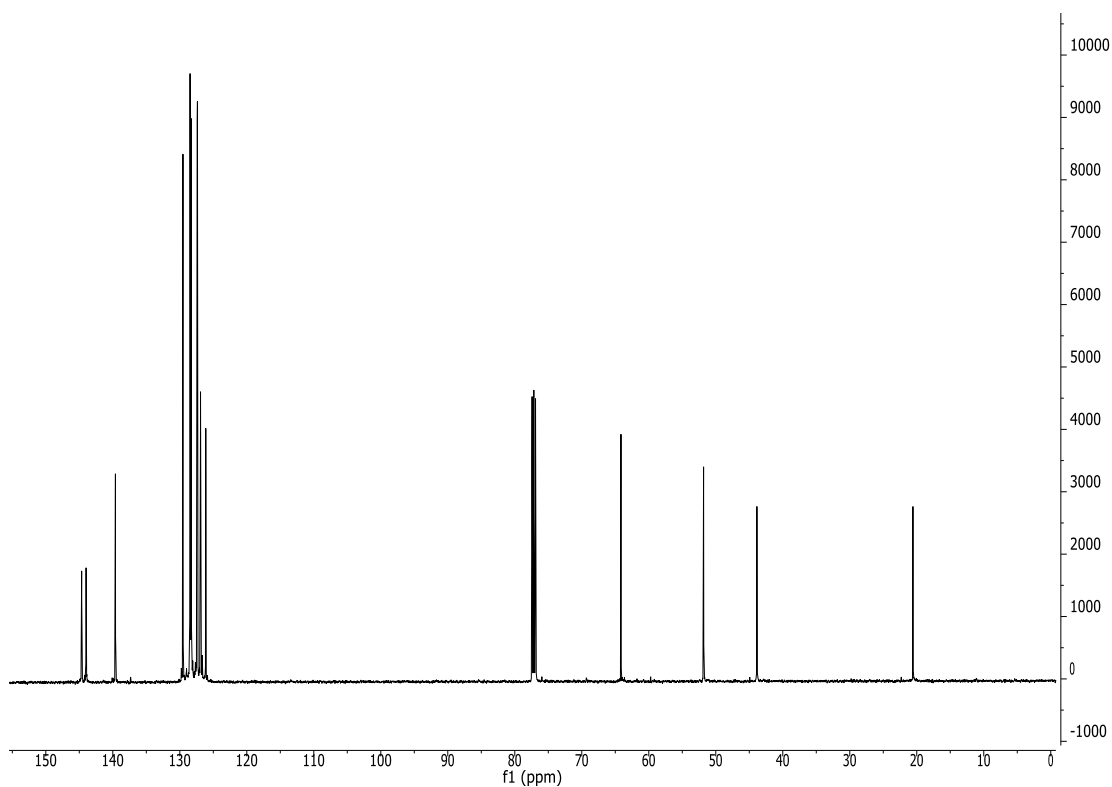


RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C)

2.12. 2-Benzhidrilamino-1-fenilpropano 32a:

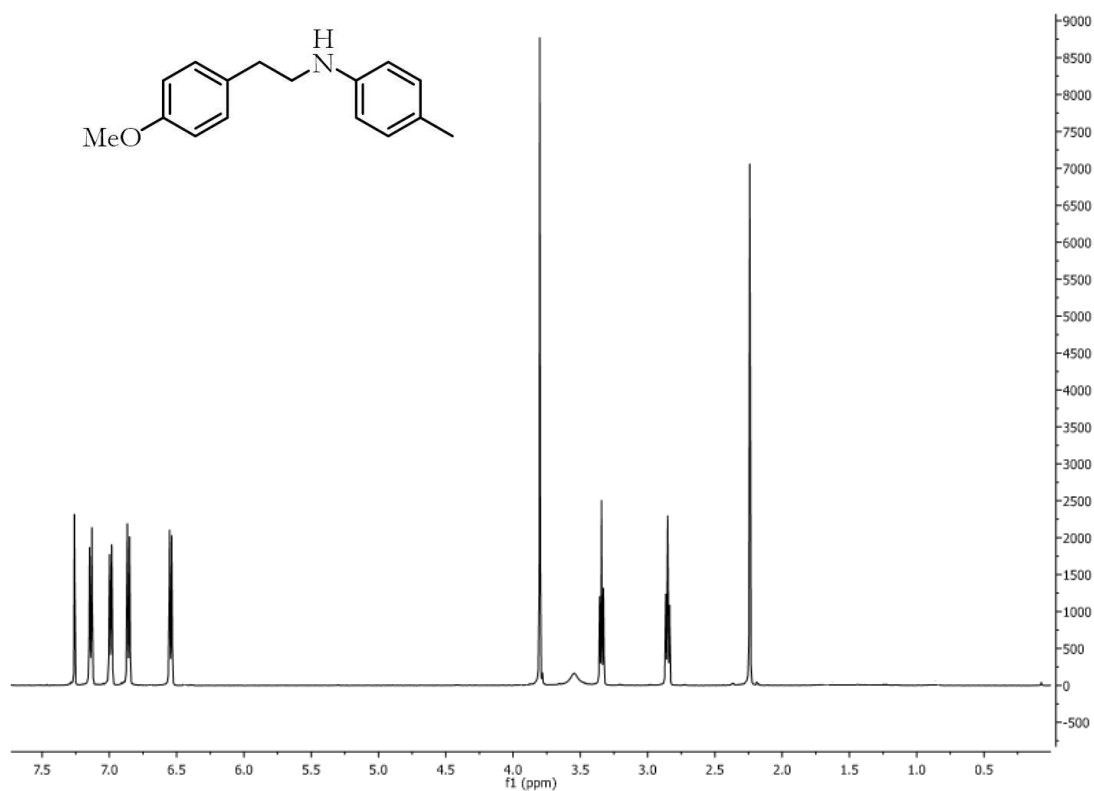


RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C)

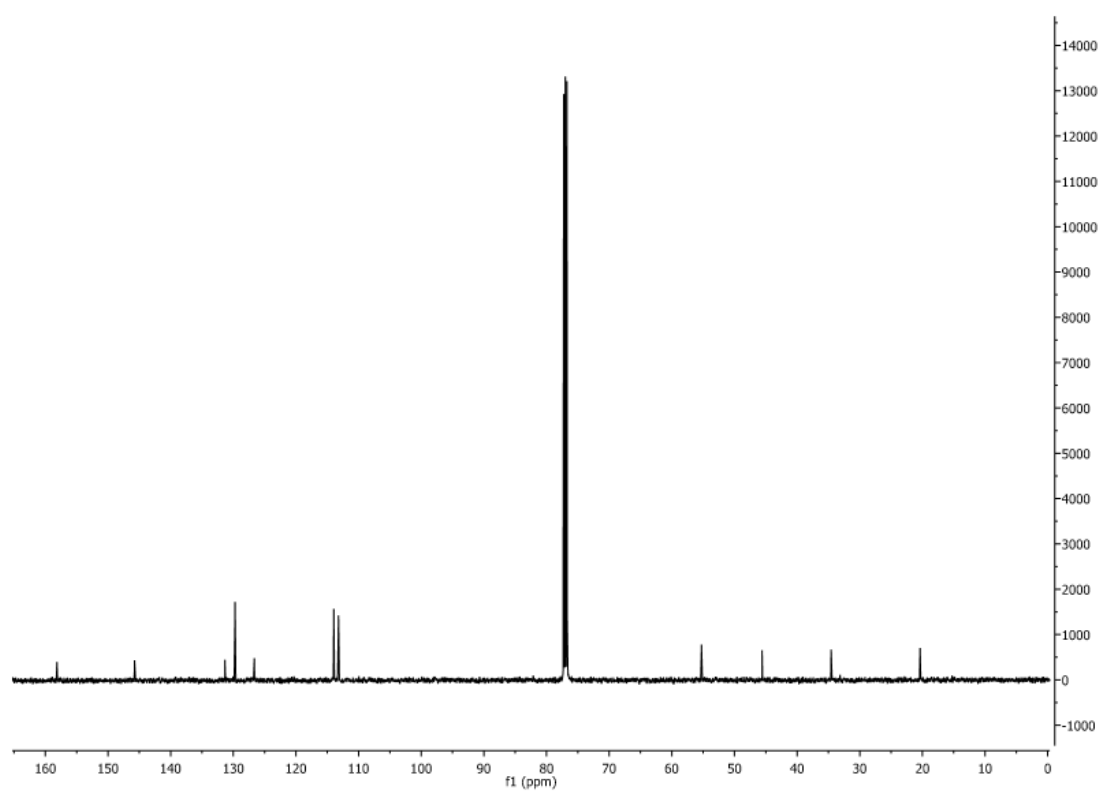


RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C)

2.13. 4-Metil-N-[2-(4-metoxifenil)etil]anilina 33a:

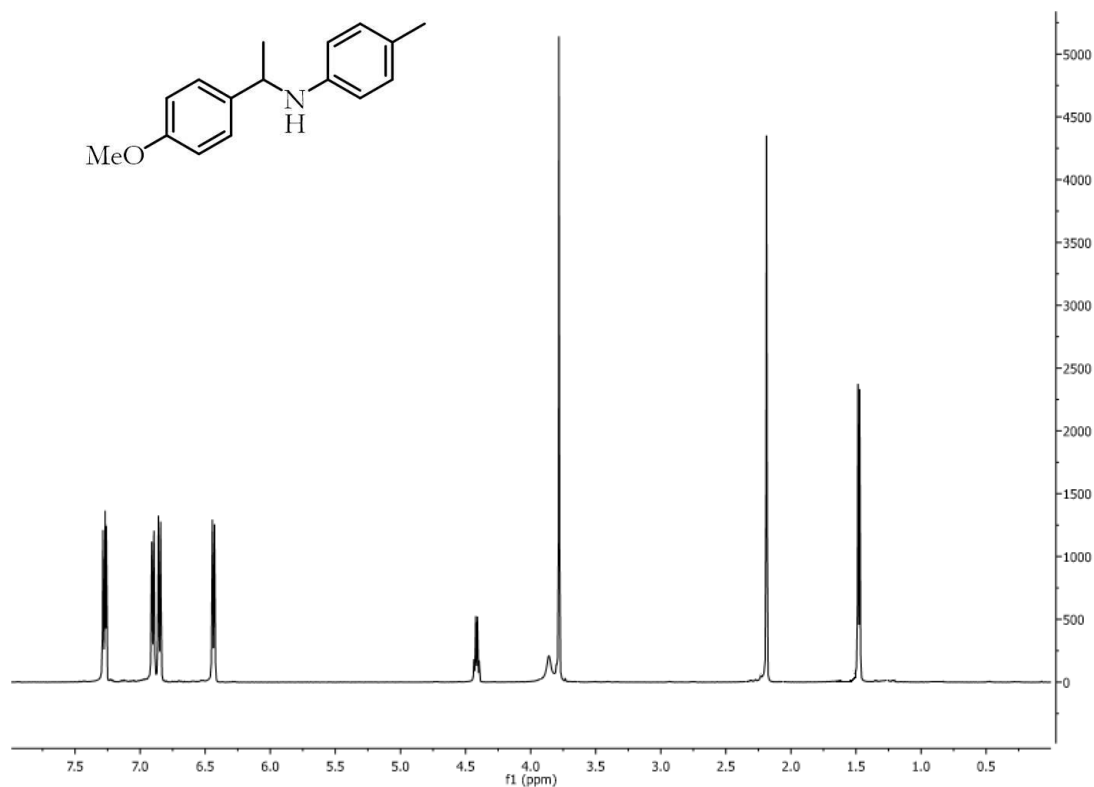


RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C)

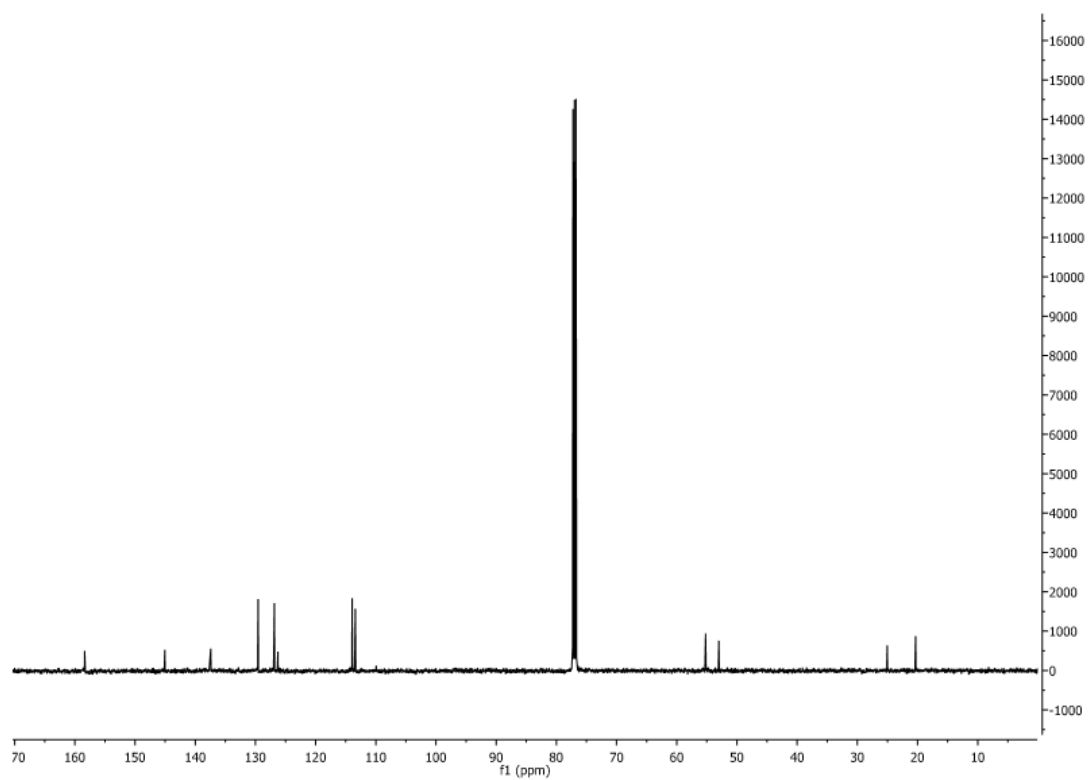


RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C)

2.14. 4-Metil-N-[1-(4-metoxifenil)etil]anilina 33b:

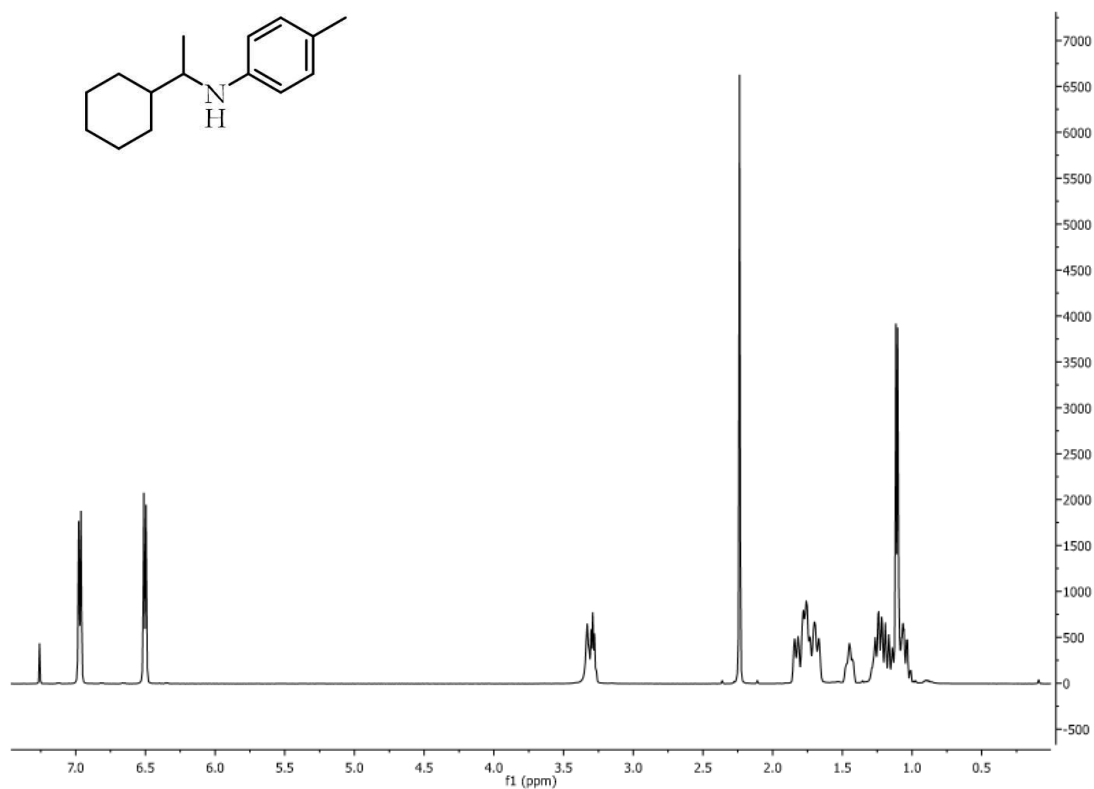


RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C)

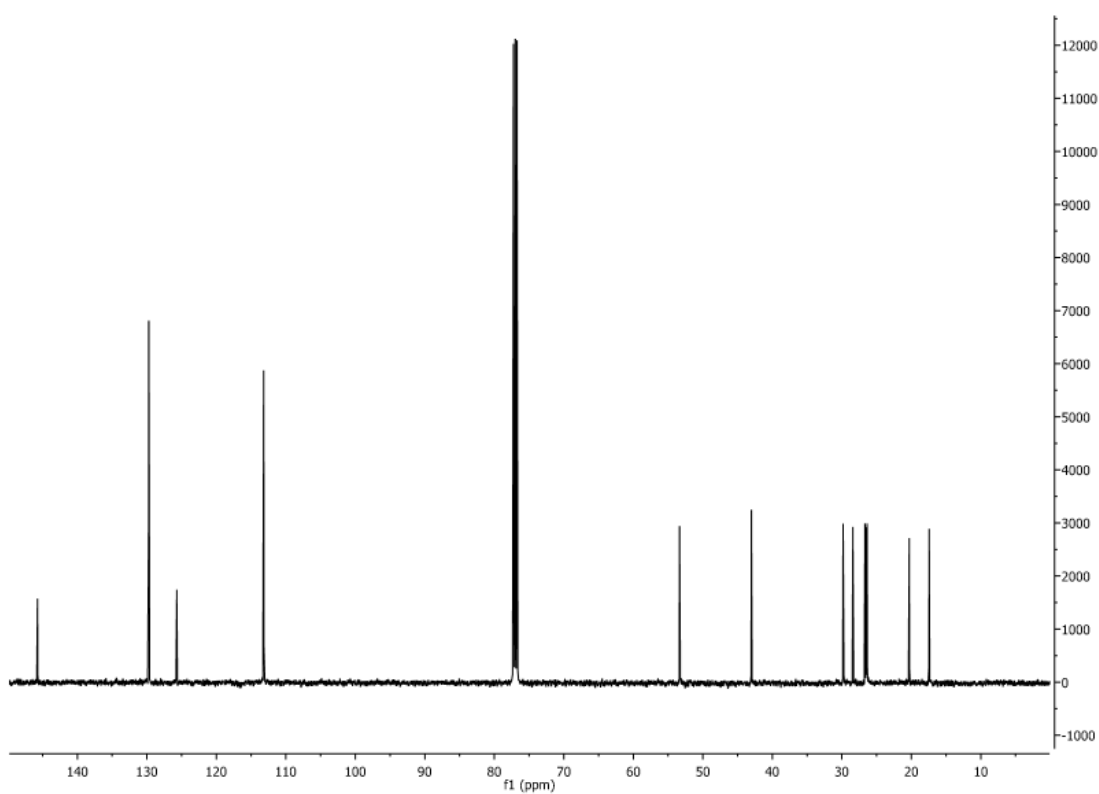


RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C)

2.15. *N*-(1-Ciclohexiletil)-4-metilanilina 346:

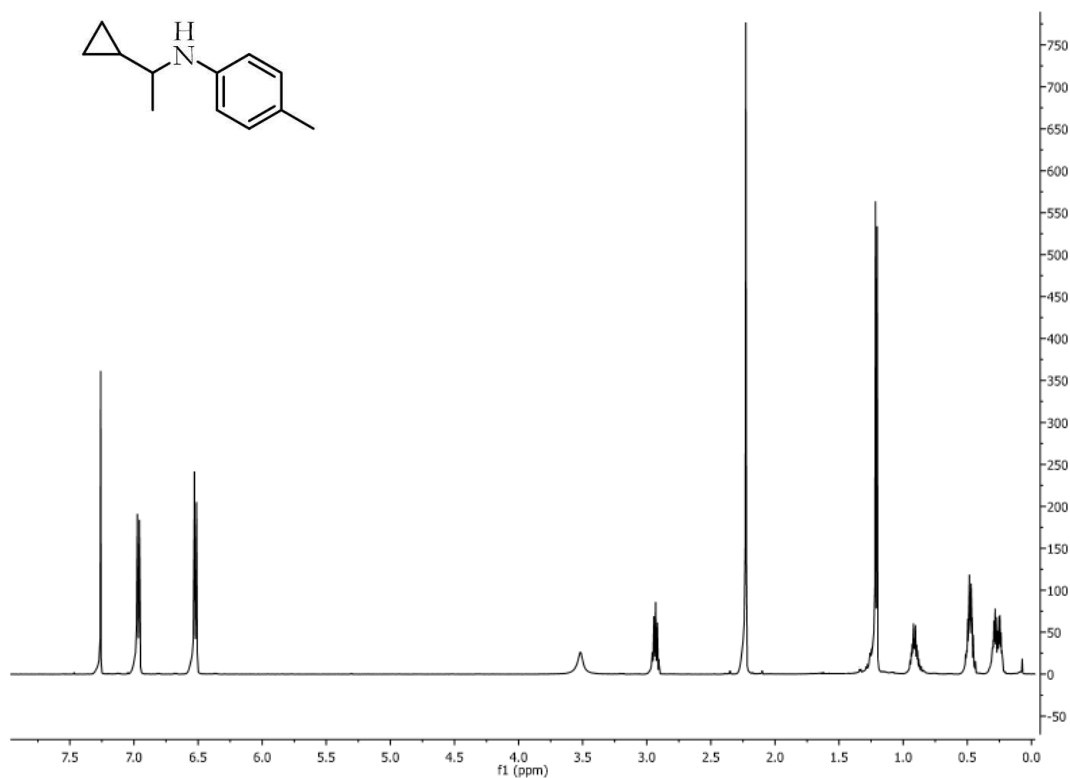


RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C)

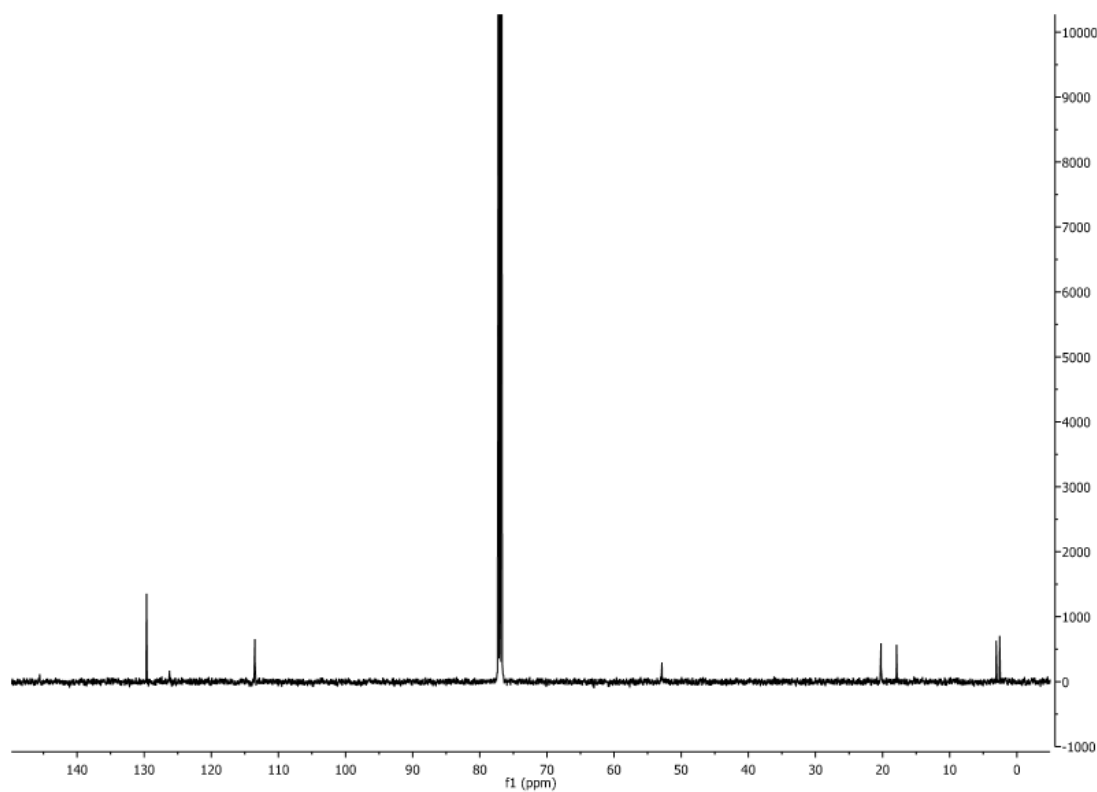


RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C)

2.16. *N*-(1-Ciclopropiletil)-4-metilanilina 35b:

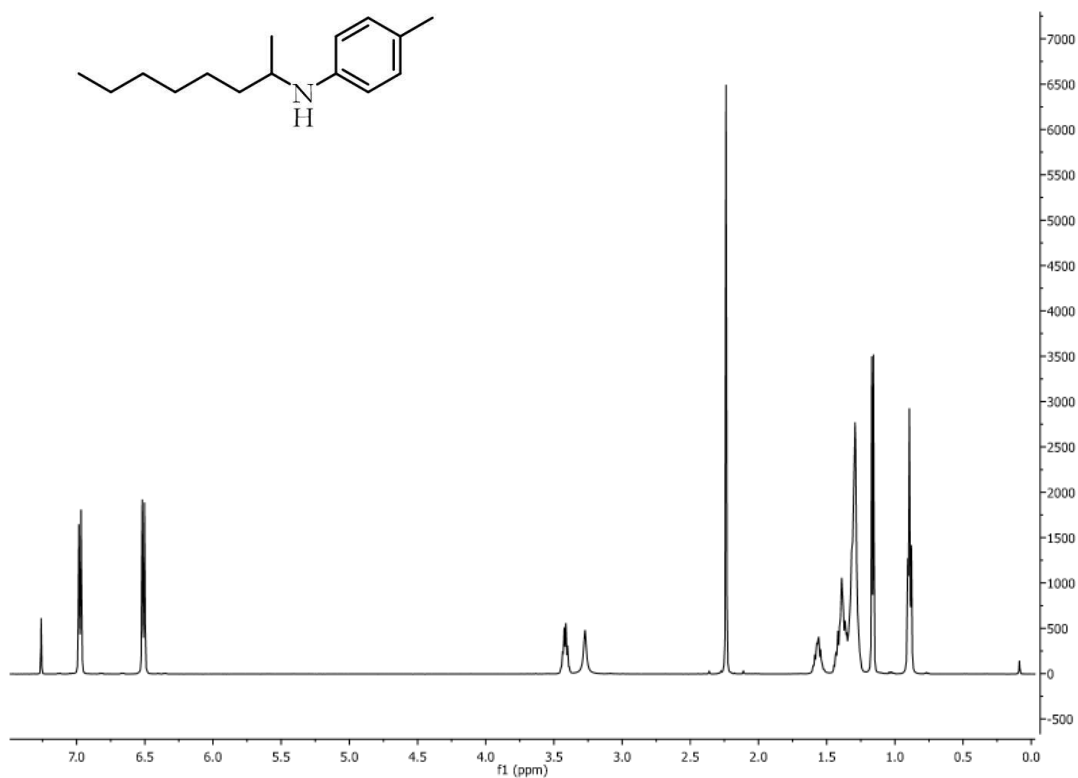


RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C)

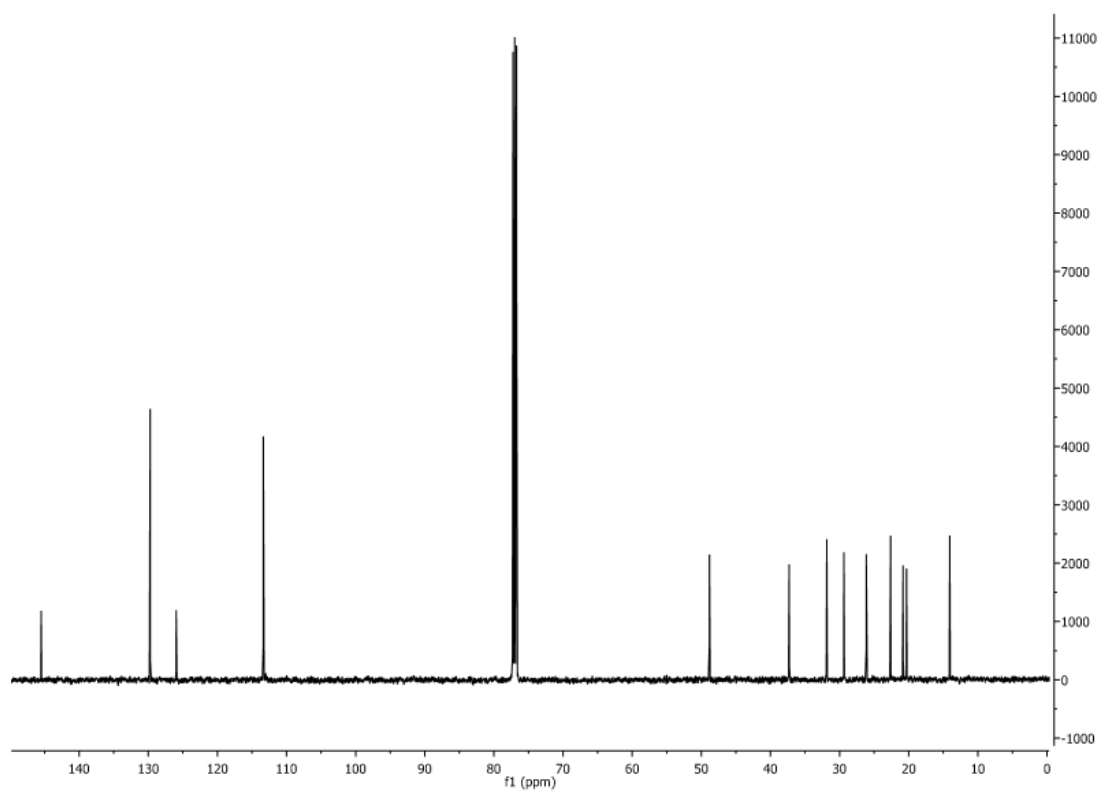


RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C)

2.17. 4-Metil-N-(1-metilheptil)anilina 36b:

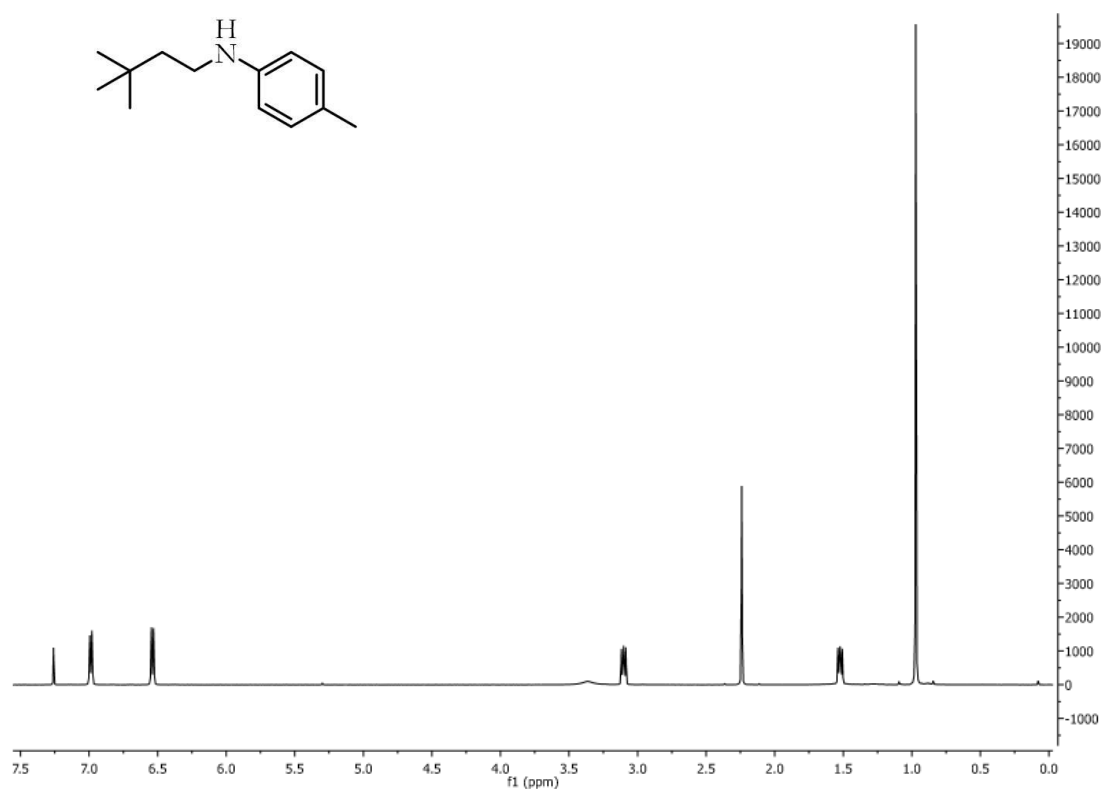


RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C)

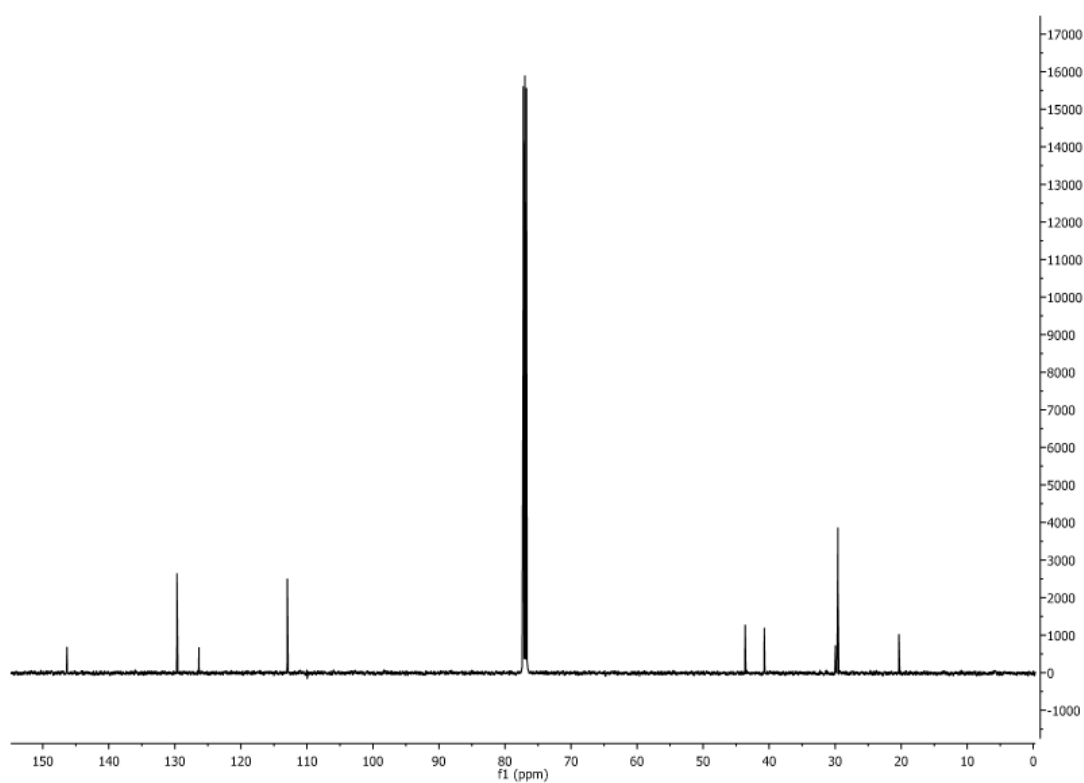


RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C)

2.18. 4-Metil-N-(3,3-dimetilbutil)anilina 37a:

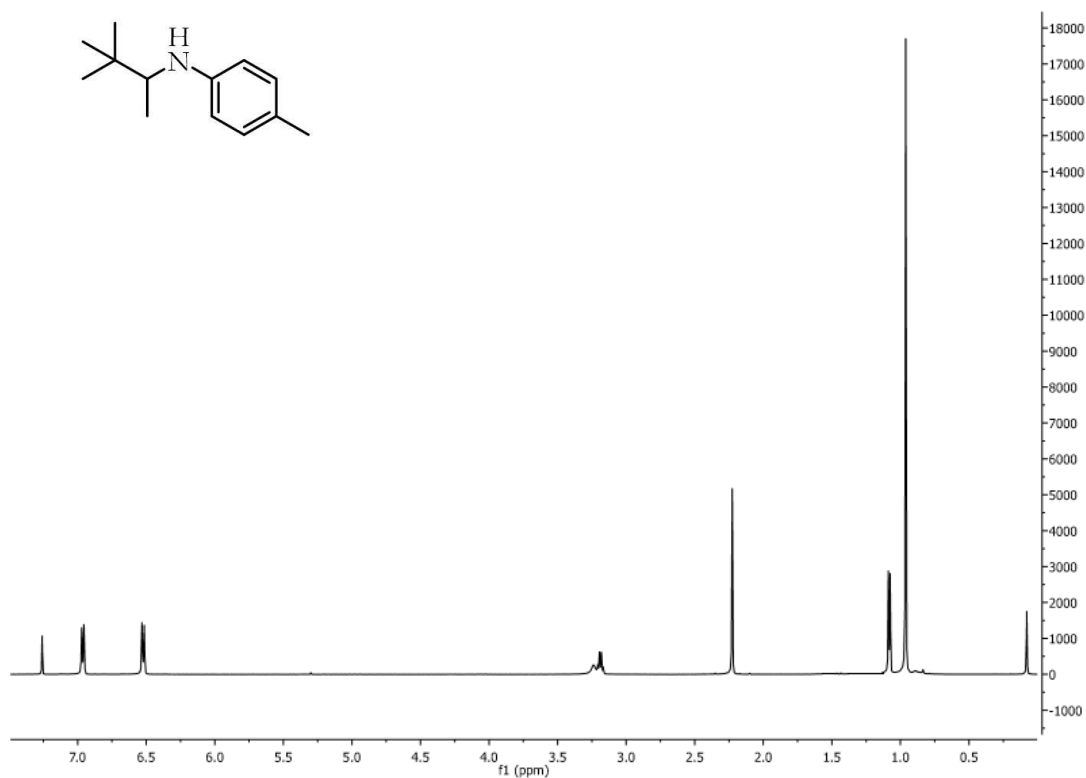


RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

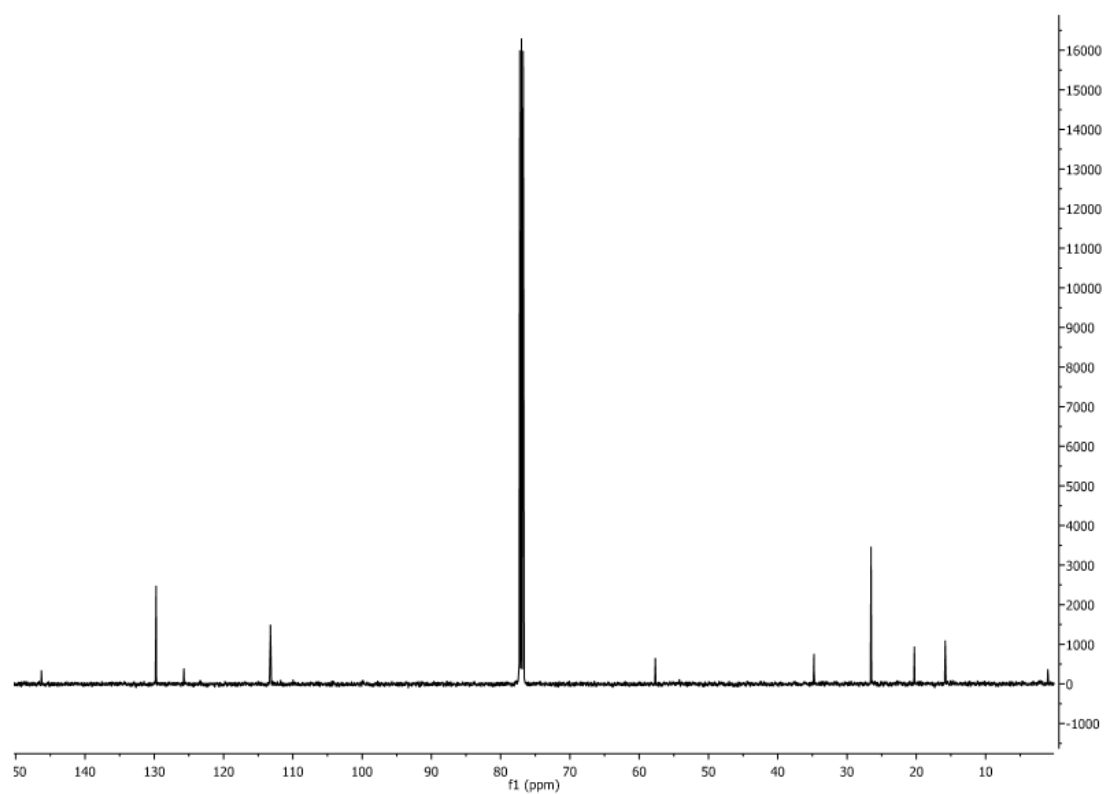


RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

2.19. 4-Metil-N-(1,2,2-trimetilpropil)anilina 376:

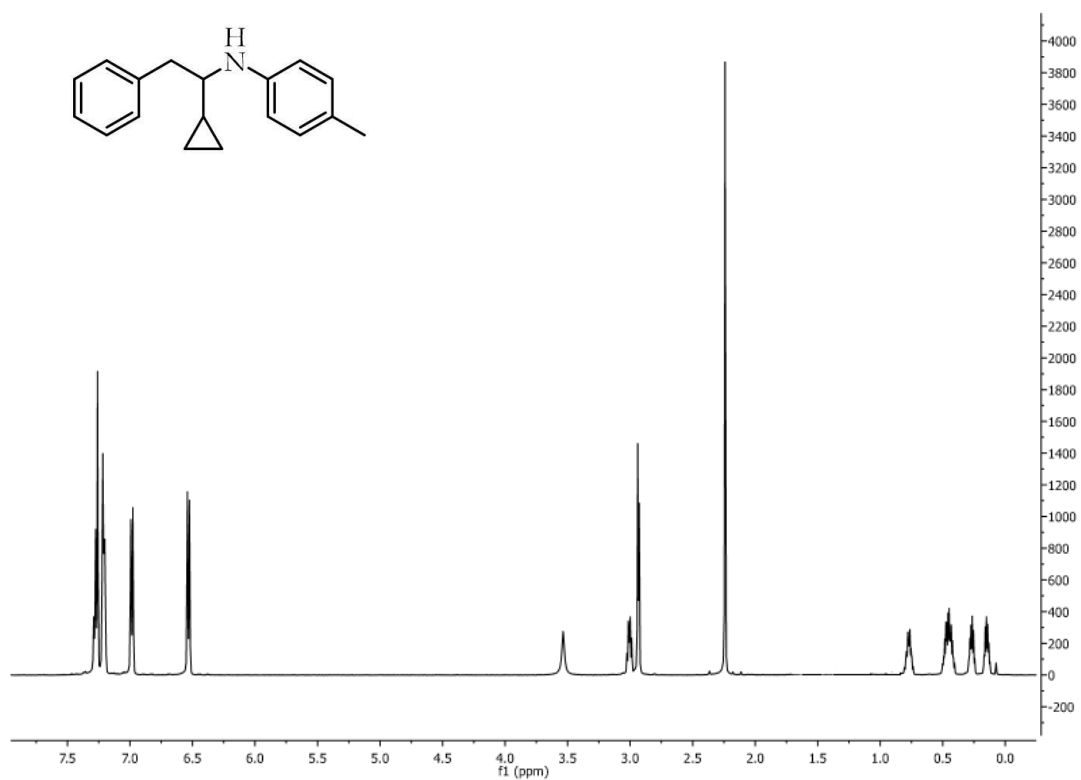


RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C)

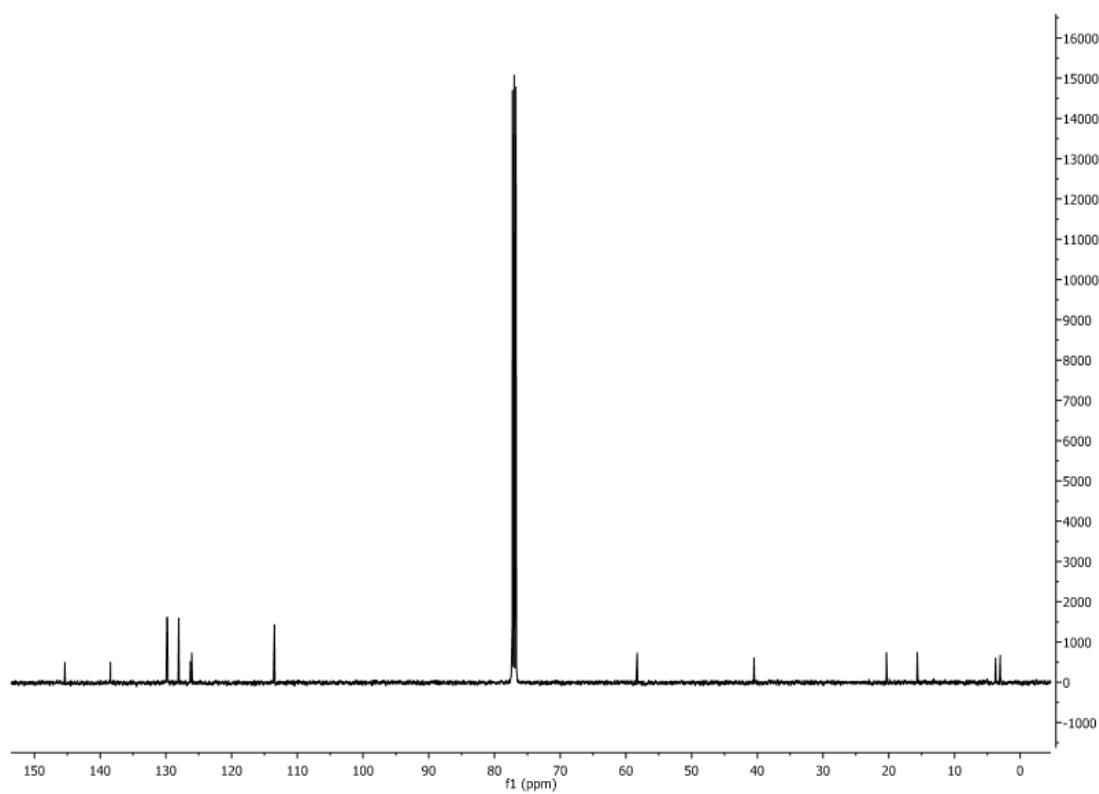


RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C)

2.20. *N*-(1-Ciclopropil-2-feniletil)-4-metilanilina 38a:



RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C)

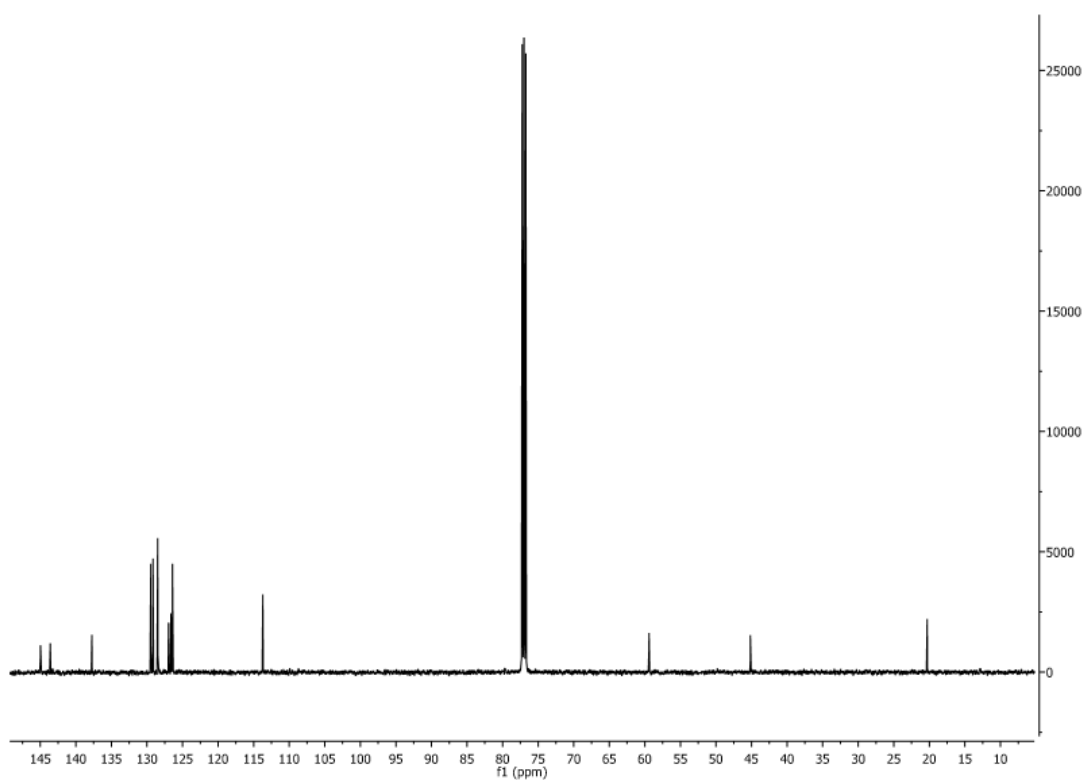


RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C)

2.21. *N*-(1,2-Difeniletil)-4-metilanilina 39:

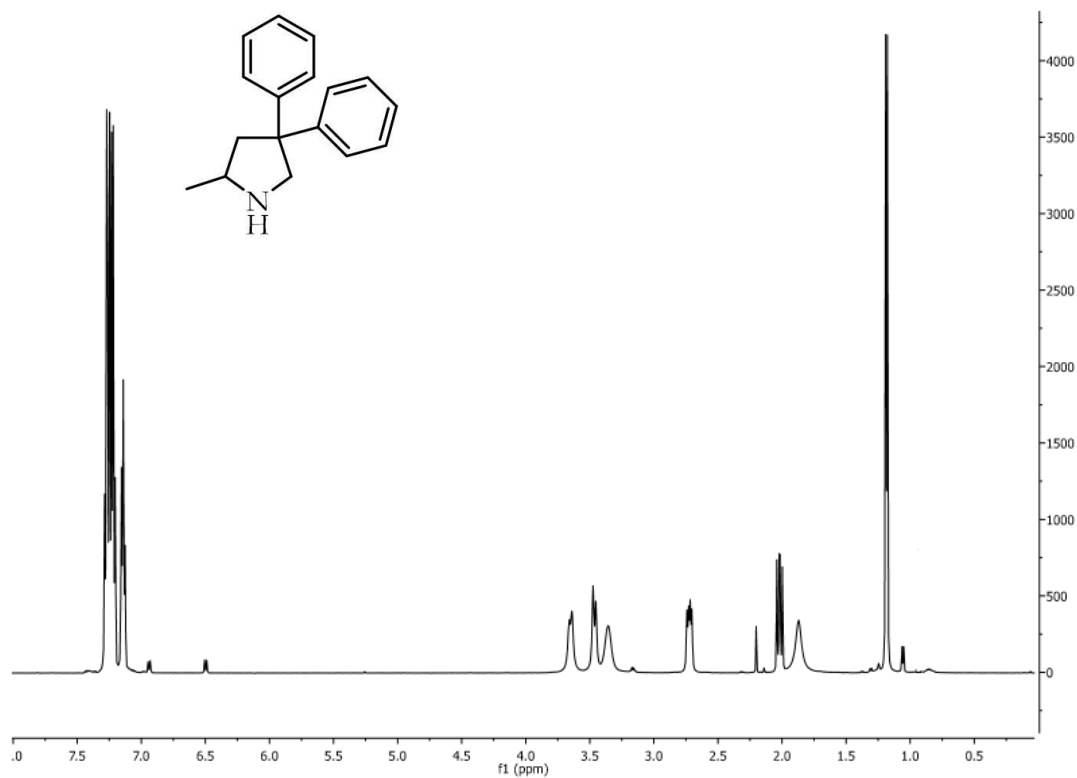


RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C)

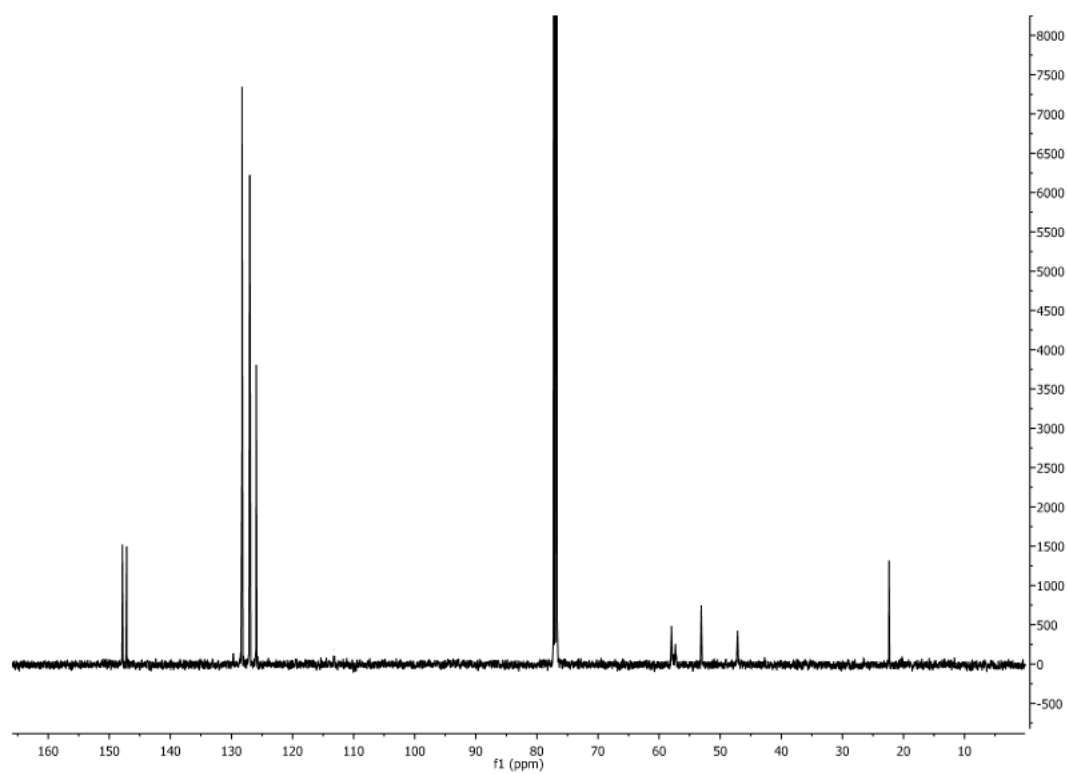


RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C)

2.22. 4,4-Difenil-2-metil-pirrolidina 41:

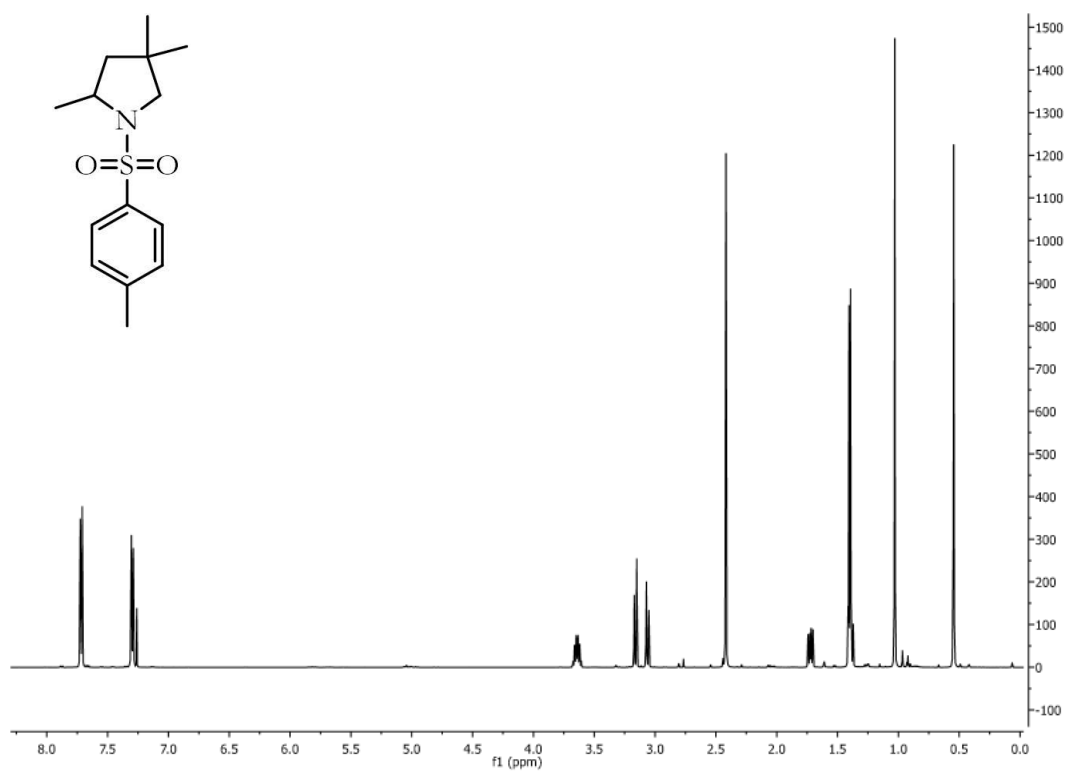


RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

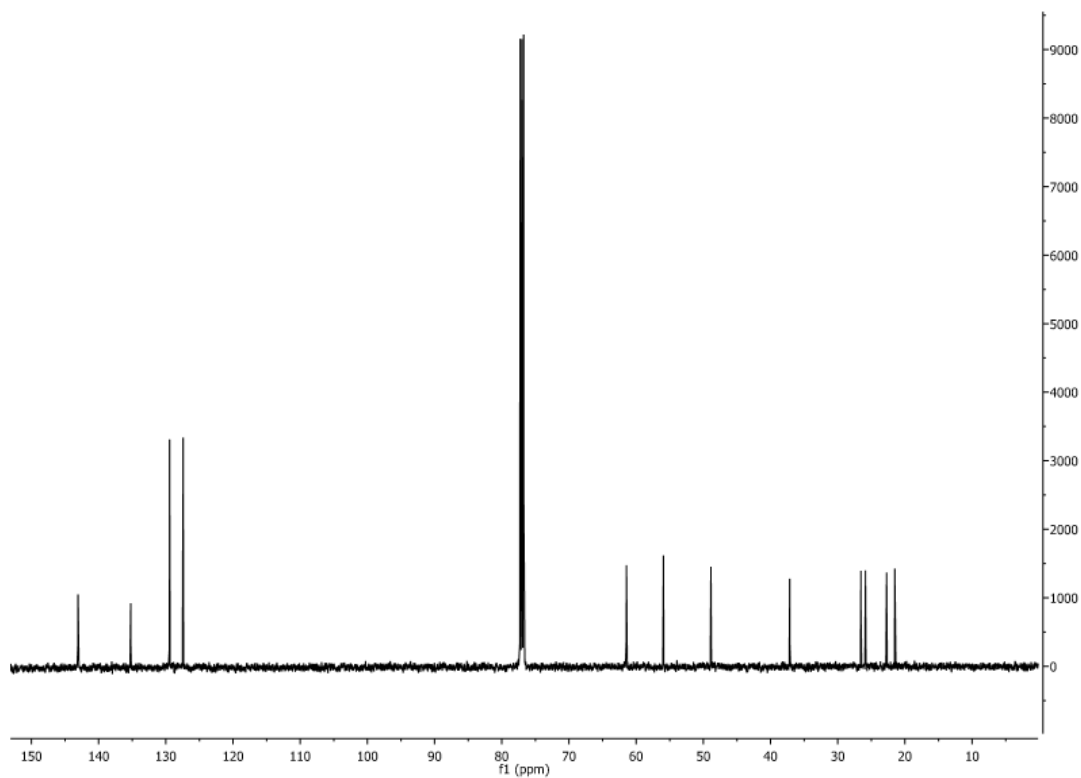


RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

2.23. *N*-(*p*-Toluenosulfonil)-2,4,4-trimetil-pirrolidina 42:

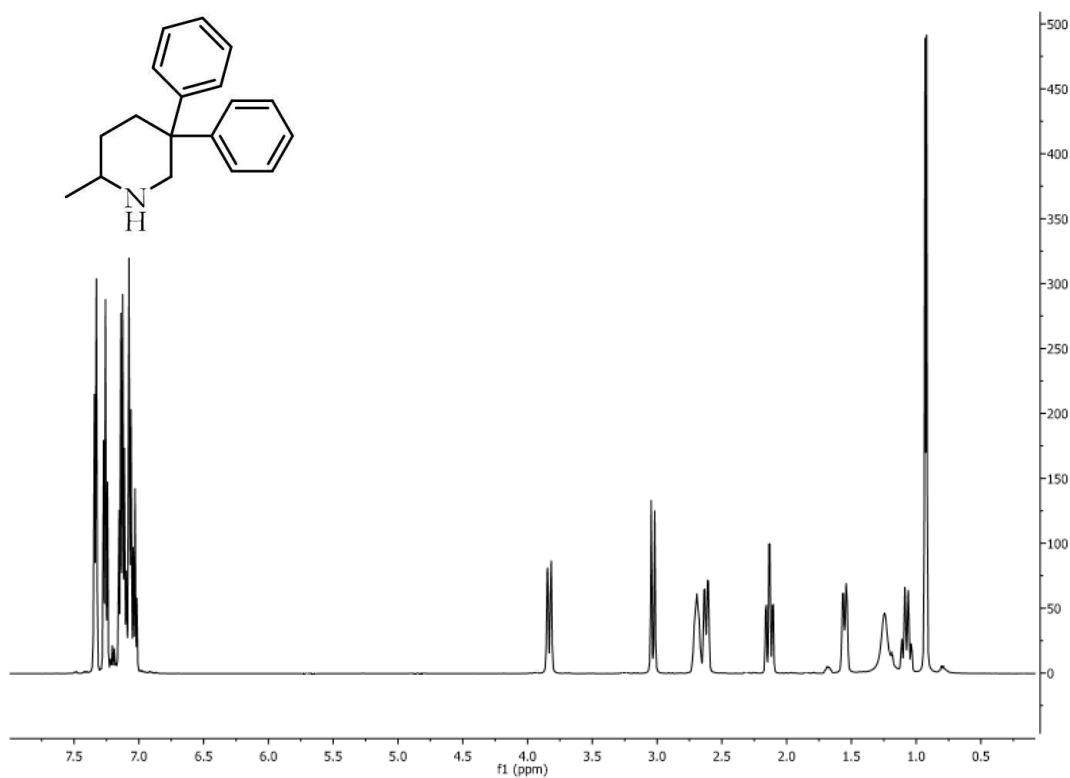


RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C)

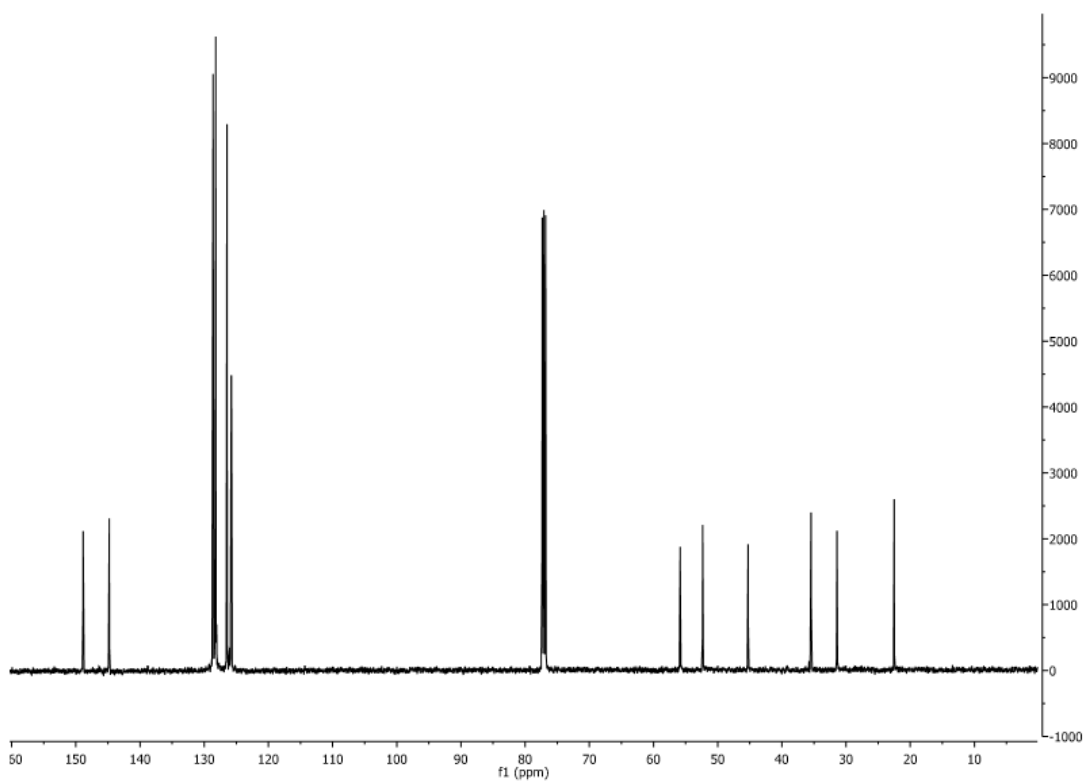


RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C)

2.24. 5,5-Difenil-2-metil-piperidina 44:



RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C)



RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C)

